

Mise au point

Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans

Immunomodulation in kidney transplantation: 20 years later

A. Hertig*, E. Rondeau

Urgences néphrologiques et transplantation rénale, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Disponible sur internet le 27 juin 2006

Résumé

L'apparition, il y a 20 ans de cela, des inhibiteurs de la calcineurine, a transformé le pronostic de la transplantation rénale et en a fait un traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. Aujourd'hui, même des patients à haut risque immunologique peuvent être greffés, grâce à des combinaisons de plus en plus sophistiquées de traitements immunomodulateurs, permettant d'étendre la liste des donneurs et des receveurs potentiels. Grâce à une meilleure prévention du risque de rejet aigu et des complications infectieuses précoces, la survie des greffons à un an est de l'ordre de 95 %. Assurer la survie des patients et la fonction du greffon à long terme est donc progressivement devenu le principal défi. Seule une meilleure maîtrise de la toxicité chronique des immunosuppresseurs, couplée à une acquisition de la *tolérance* de l'allogreffe rénale, permettront de le relever.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Calcineurin inhibitors are the cornerstone of immunosuppression in kidney transplantation, whose prognosis is now excellent, with more than 95% of patients with a functional graft at year 1. Thus, transplantation has become the best treatment of end-stage renal disease. Even high-immunological risk patients may now be transplanted, after the administration of sophisticated combinations of immunomodulating drugs. Acute rejection and infectious complications are now well prevented. Therefore, the central issue in kidney transplantation is now to ensure the long-term survival of the patient, and the long-term function of the graft. A better comprehension of the mechanisms of the non-immune toxicity of immunosuppressants, and of the host-graft adaptation, is needed.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Transplantation rénale ; Immunosuppresseurs

Keywords: Kidney transplantation; Immunosuppressive agents

1. Introduction

L'immunomodulation au cours de la greffe rénale correspond à la préparation immunologique du receveur et aux traitements immunosuppresseurs employés après la greffe. Ces deux aspects ont considérablement évolué ces 20 dernières années, permettant une amélioration sensible et constante, d'année en année, des résultats, en termes de survie des greffons et de survie des patients. Aujourd'hui, en France, la probabilité de survie du greffon est de 90 à 95 % à un an et de 70

à 75 % à cinq ans comparé à environ 80 % à un an et 50 % à cinq ans en 1985 (Figs. 1 et 2 ; Tableau 1). Ces résultats globaux recouvrent en fait des réalités assez disparates selon le type de greffon (donneur vivant ou rein de cadavre, rein « marginal ») ou le type de receveur (âge, immunisation antérieure, terrain et pathologies associées). La pénurie d'organes à greffer est un problème majeur qui se pose partout dans le monde, et bien sûr en France. Elle se traduit par une augmentation constante de la liste d'attente des patients en vue d'une greffe de rein, et par une extension progressive du pool des donneurs potentiels vers des donneurs de plus en plus âgés, ou athéromateux, ou ayant une réduction de leur débit de filtration glomérulaire. Les résultats obtenus avec ces reins « marginaux »

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexandre.hertig@tnn.aphp.fr (A. Hertig).

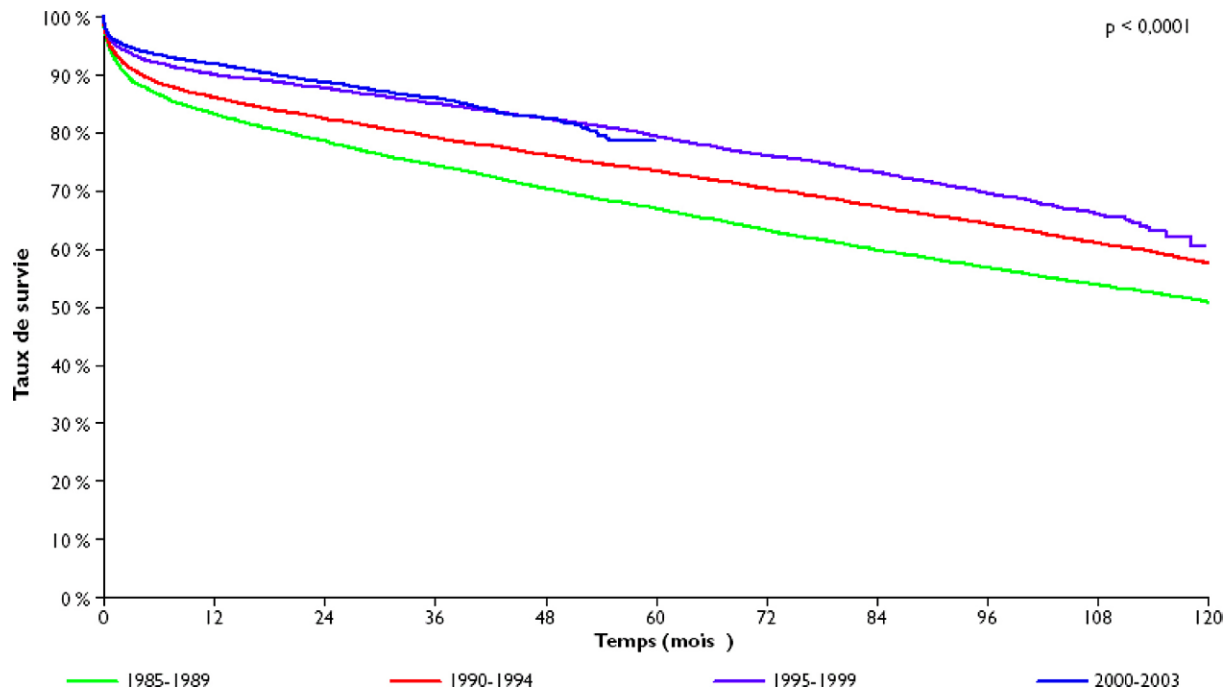


Fig. 1. Amélioration de la survie du greffon rénal ces 20 dernières années (rapport 2004 de l’Agence nationale de la biomédecine).

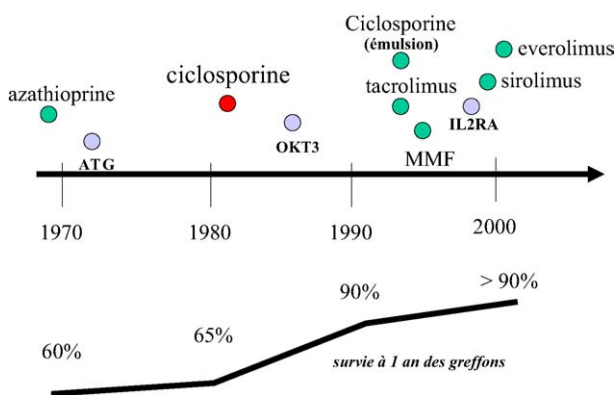


Fig. 2. Année d’apparition des différents immunosuppresseurs, et amélioration en rapport de la survie du greffon à un an.

Tableau 1

Survie des greffons et incidence des complications infectieuses, tumorales et métaboliques (diabète) chez les patients transplantés rénaux — comparaison des années 1980 et 2000

| | 1986 | 2006 |
|---|------|------|
| Survie du greffon à un an (%) | 80 | 92 |
| Rejet aigu cellulaire à moins d'un an (%) | 60 | 20 |
| Infections bactériennes urinaires à moins de deux ans (%) | > 60 | > 40 |
| Cancers cutanés (%) | > 10 | 20 |
| Néphropathie à BK virus (%) | ? | 8 |
| Lymphomes (%) | 1 | 1 |
| Sarcome de Kaposi/HHV8 (%) | 0,4 | 0,3 |
| Diabète induit (%) | 5 | 10 |

Remarque : la néphropathie à BK virus est de diagnostic récent.

sont cependant acceptables en termes de survie des patients et des greffons à cinq ans, même si la greffe est plus souvent compliquée de non-reprise de fonction, de reprise retardée de fonction, et d’insuffisance rénale à long terme [1]. L’autre réponse à la pénurie d’organes est le développement de greffe

à partir de donneurs vivants apparentés, ou non apparentés. Les résultats de ces greffes sont très bons, malgré parfois l’absence de compatibilité dans le système HLA, voire dans le système ABO des groupes sanguins [2,3]. L’immunosuppression reste non spécifique et globale, même si son intensité est aujourd’hui adaptée au risque immunologique du receveur, à la qualité du greffon, au délai par rapport à la greffe et aux complications infectieuses ou tumorales qui surviennent après la greffe. L’objectif d’une immunosuppression spécifique limitée, voire d’une tolérance spécifique de l’allogreffe, est d’actualité et pourrait être atteint dans un avenir proche.

2. Préparation immunologique du receveur

2.1. Transfusions sanguines avant transplantation

Cette pratique, courante dans les années 1980, a été progressivement abandonnée par toutes les équipes dans le monde. Elle permettait de repérer, dans la population des receveurs potentiels de greffe de rein, les patients dits « répondeurs », représentant environ 30 % de l’ensemble, capables de fabriquer des anticorps anti-HLA. Ces patients qui avaient un accès à la greffe plus difficile car le *cross-match* était souvent positif, étaient considérés comme à haut risque immunologique de rejet après greffe, et avaient effectivement des résultats à long terme moins bons que les autres patients. Les 70 % « non-répondeurs » étaient eux aussi identifiés, et pouvaient être greffés avec des reins peu compatibles. Il est possible que chez ces patients la transfusion ait pu induire des phénomènes de tolérance, diminuant ainsi le risque de rejet aigu et améliorant les résultats à long terme. Le mécanisme de l’effet tolérogène de la transfusion, qui a pu être reproduit expérimentalement, est resté mal expliqué. Certains auteurs ont montré dans des études

rétrospectives que l'effet bénéfique des transfusions était obtenu lorsqu'il existait au moins une compatibilité HLA–DR entre le donneur de sang et le receveur [4]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude prospective randomisée française qui a comparé les effets d'une transfusion avec un HLA–DR identique, à une transfusion sans identité, et à l'absence de transfusion avant la greffe chez des patients n'ayant jamais reçu de transfusion ou de greffe antérieure [5]. Le traitement immunosuppresseur, comprenant de la ciclosporine A, était identique dans les trois groupes de patients. La survie des greffons était comparable à un an et à cinq ans dans les trois groupes. L'incidence du rejet aigu était également similaire dans les trois groupes. L'amélioration des traitements immunosuppresseurs, et en particulier l'emploi quasi systématique de la ciclosporine A à partir de la fin des années 1980, a rendu le bénéfice des transfusions très faible, voire nul, associé à un risque viral croissant, de mieux en mieux connu, et à un risque certain d'immunisation anti-HLA pour certains patients. Ainsi la pratique systématique de transfusions prégreffe a été abandonnée par l'immense majorité des centres de transplantation. Toutefois, une étude récente, sur une population de transplantés à partir de reins issus de donneurs vivants, a rapporté le bénéfice d'une transfusion de sang total du même donneur vivant dans la prévention du rejet aigu et la survie du greffon [6].

2.2. Désensibilisation chez les patients immunisés

Les patients en attente de greffe de rein peuvent être immunisés contre certains antigènes HLA à la suite de transfusions sanguines, d'une greffe antérieure ou de grossesses. Ces anticorps ont un effet cytotoxique vis-à-vis des cellules du donneur, que l'on doit détecter systématiquement avant la greffe en réalisant le *cross-match*. Il a été montré que certains patients immunisés pouvaient perdre leurs anticorps anti-HLA soit spontanément, soit sous l'effet de différents traitements immunosuppresseurs. Différentes techniques ont été proposées : échanges plasmatiques, immunoadsorption sur colonne de protéine A-sépharose, cyclophosphamide, immunoglobulines intraveineuses (IvIg) à fortes doses, et plus récemment rituximab [7–10]. L'objectif de tels traitements est de réduire le taux des anticorps lymphocytotoxiques au-dessous d'un seuil de détection par les tests usuels de dépistage, soit en éliminant les anticorps circulants, soit en inhibant leur production, soit enfin en neutralisant leur effet cellulaire. Plusieurs travaux ont démontré que ces méthodes, souvent associées les unes aux autres, permettaient de greffer des patients qui avaient un taux élevé d'anticorps spécifiques du donneur détectés par *cross-match*. Cela concerne les patients immunisés en attente de rein de cadavre mais aussi ceux pour qui une greffe de rein à partir d'un donneur vivant, apparenté ou non, est envisagée. Une étude récente a comparé l'efficacité de différents protocoles de désensibilisation (échanges plasmatiques + IvIg à faible dose + anticorps anti-CD20, versus IvIg à forte dose versus + échanges plasmatiques + IvIg à faible dose + globulines antithymocytaires en prétransplantation et échanges plasmatiques en post-transplantation selon le monitoring rapproché des anticorps anti-HLA après la greffe) [7]. Les IvIg diminuent

le taux d'anticorps chez tous les patients traités, mais seulement 38 % ont ensuite un *cross-match* négatif. En revanche, un tel résultat est obtenu dans 84 à 88 % des cas traités par échanges plasmatiques et faibles doses d'IvIg. Même si le *cross-match* est négatif au moment de la greffe, le taux de rejet aigu humoral est élevé après la greffe (80 % dans le groupe IvIg versus 37 et 29 % dans les deux autres groupes respectivement). Ainsi, de tels protocoles permettent de greffer aujourd'hui des patients avec des reins qui n'auraient pas pu leur être attribués par le passé.

Du fait de la pénurie d'organes liée à la carence en donneurs cadavériques, des greffes à partir de donneurs vivants ABO incompatibles ont été réalisées grâce à des traitements immunosuppresseurs lourds (échanges plasmatiques, IvIg, rituximab, splénectomie). Les résultats montrent que les taux de survie des patients et des greffons sont acceptables et justifient le développement de ces greffes « à risque » [3].

3. Traitements immunosuppresseurs

Une fois que le greffon est implanté, le risque est de voir le receveur développer une réponse immune cellulaire dirigée contre les antigènes du donneur, c'est-à-dire, en pratique, de voir apparaître un rejet aigu cellulaire dont les cibles sont l'épithélium tubulaire et l'endothélium vasculaire. On parle de « tubulite » et d'« endothélite », consécutives à la destruction, par des lymphocytes T effecteurs, des structures rénales. Le risque de rejet aigu est important dans la première année. Ensuite, l'hôte s'adapte au greffon : il apparaît une anergie ou une tolérance à l'allogreffe. Le rôle du traitement immunosuppresseur est de stabiliser cette adaptation en empêchant une présentation excessive des antigènes du donneur. Celle-ci peut malgré tout survenir à l'occasion d'une infection virale par exemple.

Le rejet est un processus complexe, à plusieurs étapes [11]. La première étape (signal 1) est la présentation de l'antigène du donneur par des cellules présentatrices de l'antigène (APC) du donneur ou du receveur, à des lymphocytes T naïfs ou mémoires du receveur, dans ses organes lymphoïdes secondaires. Cette présentation suppose l'interaction entre le récepteur T (TCR) et le peptide antigénique présenté au sein d'une molécule HLA. Cette première clef, en quelque sorte, ne suffit pas à ouvrir la porte à une réponse immune. Il faut ouvrir une deuxième serrure (ou cosignal de stimulation) : le signal 2, qui comporte l'interaction entre le domaine extracellulaire de CTLA4 du lymphocyte T (*cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4*) avec ses ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) des cellules présentatrices de l'antigène. Une fois que ces deux signaux sont allumés, une cascade de signalisation s'ensuit, qui aboutit à l'expansion clonale du lymphocyte T et une différenciation en lymphocyte effecteur, qui regagne le rein et cherche à le détruire. Sont nécessaires à cette cascade : la calcineurine (qui active le facteur de transcription NFAT), la voie des MAP-kinases, et la voie du NFκB. La sécrétion puis la fixation de l'interleukine 2 (entre autres) sur son récepteur induisent ensuite une cascade de signalisation (signal 3 :

JAK3 kinase, PI3 kinase et mTOR pour *mammalian target of rapamycin*) qui conduit à la prolifération cellulaire (qui requiert bien sûr la synthèse de bases puriques — régulée par l'inosine monophosphate déhydrogénase — et pyrimidiques). Presque chaque étape est aujourd'hui accessible à une inhibition par des agents appelés immunomodulateurs.

3.1. Traitement d'induction

Le traitement dit d'induction se réfère à l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux avant l'implantation du greffon, pour diminuer la réponse immune du receveur. Ce n'est pas un traitement systématique. L'objectif est de diminuer la « reprise retardée de fonction rénale » et l'incidence du rejet aigu. Depuis que les anticorps monoclonaux anti-CD3 (OKT3) ont été quasi abandonnés (en raison du syndrome de décharge cytokinique qu'ils induisaient, et des syndromes lymphoprolifératifs secondaires), deux produits sont couramment utilisés en induction : les anticorps polyclonaux — déplétants — de lapin ou de cheval dirigés contre les lymphocytes T (produits après immunisation de l'animal par exposition aux cellules thymiques, d'où le nom de thymoglobulines), et les anticorps monoclonaux — non déplétants — dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL2R) : le basiliximab et le daclizumab [12–14]. En se fixant sur son récepteur à la membrane des lymphocytes T, l'interleukine 2 peut en effet induire une expansion clonale des lymphocytes T stimulés. Les anti-IL2R sont bien tolérés, spécifiques (ils ne ciblent que les lymphocytes T qui ont été activés par l'alloantigène) mais dans les situations à haut risque immunologique, et en cas d'ischémie froide prolongée, les thymoglobulines sont souvent préférées malgré un risque augmenté de voir surgir des complications à terme, qu'elles soient infectieuses ou tumorales. Ainsi, en l'absence de traitement préventif, l'incidence de la maladie à CMV était de l'ordre de 30 % après induction par anticorps polyclonaux [15]. Mais ce risque est aujourd'hui diminué par un traitement prophylactique par le valacyclovir, qui offre en outre l'avantage de réduire l'incidence du rejet aigu, soulignant les relations entre infection virale à CMV et risque immunologique [16]. Quant aux syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, qui surviennent généralement dans la première année, leur incidence globale est de l'ordre de 1 % des patients greffés [17].

3.2. Traitement d'entretien

Prévenir efficacement le rejet aigu, sans exposer le malade à la toxicité des immunosuppresseurs, est la quête du Graal en transplantation. Le plus grand nombre de patients transplantés reçoit aujourd'hui une trithérapie qui comporte des stéroïdes, un agent antiprolifératif, et un inhibiteur de la calcineurine. Peu de moyens sont disponibles pour mesurer le niveau d'immunosuppression qu'ils entraînent.

- Les corticoïdes sont un traitement peu onéreux et efficace. Ils s'opposent à la transcription de gènes dont le promoteur est sensible à NFκB, dont ils augmentent aussi la synthèse

de l'inhibiteur IκB. Leur utilisation au long cours provoque des complications métaboliques (au premier rang desquelles le diabète), osseuses (ostéopénie fracturaire) et infectieuses.

- Plusieurs agents antiprolifératifs sont aujourd'hui disponibles. En raison d'une trop grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, l'azathioprine n'a plus que très peu d'indications (il est réservé aux patientes greffées qui désirent une grossesse). Il a été remplacé par le mycophénolate mofétil (MMF) ou l'acide mycophénolique, qui est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase et de la synthèse des bases puriques. Les effets secondaires sont digestifs et hématologiques (anémie et leucopénie). Son efficacité dans la prévention du rejet aigu a été démontrée dans trois études majeures au début des années 1990 [18–20]. C'est l'agent antiprolifératif le plus prescrit, loin devant le sirolimus (ou rapamycine) et l'everolimus, deux inhibiteurs de la mTOR (pour *mammalian target of rapamycin*). Le sirolimus pourrait apporter un effet antitumoral, et des travaux sont en cours pour déterminer si son emploi diminue notamment l'incidence des tumeurs cutanées du transplanté.
- Les inhibiteurs de la calcineurine empêchent l'action de cette phosphatase, dont la cible est le facteur de transcription NFAT. Déphosphorylé par la calcineurine, NFAT peut gagner le noyau et stimuler le promoteur du gène de l'interleukine 2, une cytokine qui joue un rôle important dans l'alloréaction. Bien que NFAT soit un facteur ubiquitaire, la calcineurine est surtout active dans les lymphocytes, ce qui confère à ses inhibiteurs un effet supprimeur assez spécifique. Ces inhibiteurs de la calcineurine ont transformé le pronostic de la transplantation rénale dans les années 1980. Néanmoins, ils sont responsables de plusieurs effets secondaires graves : augmentation du risque de cancer, de diabète, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, et surtout néphrotoxicité [21]. En effet, leur utilisation au long cours entraîne une fibrose progressive du parenchyme rénal (fibrose tubulo-interstitielle, et vasculaire). Deux inhibiteurs sont couramment employés : la ciclosporine et le tacrolimus. La ciclosporine était autrefois commercialisée sous forme de Sandimmun[®], aujourd'hui abandonné parce que son absorption dépendait de la production de bile : autrement dit son absorption était extrêmement variable d'un patient à l'autre mais aussi pour un même patient, puisqu'influencée par le régime alimentaire. Le Sandimmun[®] fut donc progressivement substitué par une microémulsion de ciclosporine, le Neoral[®]. Le tacrolimus est un autre inhibiteur de la calcineurine, peut-être plus immunosuppresseur que la ciclosporine. Conjugué à l'acide mycophénolique, il augmente ainsi l'incidence de la néphropathie à BK virus [22].

3.3. Protocoles d'épargne

3.3.1. En stéroïdes

La très longue liste d'effets secondaires des corticostéroïdes est le point de départ de plusieurs études visant à appliquer un

protocole immunosuppresseur qui n'en comporterait pas ou plus. Ces études ont démontré que l'arrêt tardif des corticoïdes était inutile et dangereux. Inutile parce que la toxicité des stéroïdes est immédiate et donc précoce [23]. Dangereux parce que l'incidence du rejet aigu s'en trouve augmentée [24,25]. Par conséquent, l'espoir est aujourd'hui mis dans la conception de protocoles totalement dépourvus, d'emblée ou très rapidement, de corticoïdes.

3.3.2. En inhibiteurs de la calcineurine

La toxicité aiguë mais surtout chronique des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) se manifeste par une néphropathie tubulo-interstitielle et vasculaire rapidement fibrosante, certainement impliquée dans la physiopathologie de la néphropathie chronique d'allogreffe, première cause désormais de perte du greffon. Une fois les dégâts constatés, l'interruption de ces inhibiteurs est possible [26]. La fonction rénale s'améliore dans un premier temps à cause de la levée de leur effet vasoconstricteur, mais à moyen ou plus long terme, il existe un risque important de rejet aigu même tardif, et la fibrose rénale peut évoluer pour son propre compte. Par conséquent, comme pour les stéroïdes, des travaux sont en cours pour évaluer les conséquences d'un arrêt précoce des inhibiteurs de la calcineurine (voire de leur non-utilisation d'emblée, au profit du sirolimus ou de nouvelles substances comme le belatacept, voir plus loin).

3.4. Nouvelles substances

- Le belatacept (LEA29Y) est une protéine de fusion constituée de la région constante de l'IgG1 humaine (fragment Fc) et du domaine extracellulaire de CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4* ou CTLA4). Il peut se fixer sur les ligands CD80 et CD86 des cellules présentatrices de l'antigène, et empêcher ainsi leur interaction avec la protéine de reconnaissance CD28 du lymphocyte T. Non seulement l'activation lymphocytaire est empêchée, mais encore une anergie vis-à-vis de l'antigène s'ensuit-elle. C'est donc potentiellement une façon d'induire une tolérance à l'allogreffe. Une étude récente internationale a démontré que le belatacept était aussi efficace que la ciclosporine dans la prévention du rejet aigu, et peut-être moins toxique [27] ;
- le FK778 est un analogue du leflunomide et donc un inhibiteur de la voie de synthèse des pyrimidines. Cette voie serait encore plus importante que celle des purines dans la prolifération lymphocytaire. Le leflunomide possède aussi des propriétés antivirales, et notamment sur le BK virus, qui est une cause de néphropathie interstitielle aiguë sévère et de mauvais pronostic chez les patients transplantés rénaux [28] ;
- l'alemtuzumab (anticorps monoclonal dirigé contre CD52) déplete massivement les populations lymphocytaires. Son indication en transplantation rénale est encore sujette à controverse [29] ;
- le FTY-720 a un mécanisme d'action original : après sa phosphorylation, il se fixe sur les récepteurs sphingosine-1-phosphate et module ainsi le trafic lymphocytaire, empêchant l'efflux des lymphocytes hors du ganglion après reconnaissance de l'alloantigène [30]. Son utilisation est aujourd'hui suspendue en raison d'effets secondaires préoccupants ;
- citons enfin les inhibiteurs des JAK kinases, en cours de développement. Ils inhibent la transmission du signal permettant la prolifération lymphocytaire.

4. Conclusion

L'immunomodulation en transplantation rénale a donc changé de profil. L'effort était autrefois porté sur la prévention du rejet aigu et donc sur la survie du greffon à court terme : il y a 20 ans, 60 à 70 % des patients présentaient un épisode de rejet aigu. Aujourd'hui, grâce à des progrès thérapeutiques majeurs, et, disons-le, grâce aux inhibiteurs de la calcineurine, l'incidence de ce rejet aigu est de l'ordre de 10 à 20 %. L'effort est donc de nos jours davantage porté sur la prévention de la néphropathie chronique d'allogreffe, et notamment sur la diminution de la toxicité au long cours des immunosuppresseurs. L'enjeu est désormais d'induire une tolérance du greffon qui permette de réduire l'utilisation des immunosuppresseurs conventionnels, qui apportent tous des effets secondaires graves, et compromettent la vie du patient et du greffon à long terme. Les agents capables d'interférer avec le deuxième signal de reconnaissance de l'antigène (le belatacept) sont un premier progrès. En attendant, des progrès pharmacologiques sont attendus pour mieux mesurer l'immunosuppression individuelle au quotidien.

Références

- [1] Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int* 2006;69:546–52.
- [2] Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant* 2004;2:208–13.
- [3] Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089–96.
- [4] Lagaaij EL, Hennemann IP, Ruigrok M, de Haan MW, Persijn GG, Ter-mijtelen A, et al. Effect of one-HLA-DR-antigen-matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. *N Engl J Med* 1989;321:701–5.
- [5] Hiesse C, Busson M, Buisson C, Farahmand H, Bierling P, Benbunan M, et al. Multicenter trial of one HLA-DR-matched or mismatched blood transfusion prior to cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 2001;60:341–9.
- [6] Marti HP, Henschkowski J, Laux G, Vogt B, Seiler C, Opelz G, et al. Effect of donor-specific transfusions on the outcome of renal allografts in the cyclosporine era. *Transpl Int* 2006;19:19–26.
- [7] Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346–51.

- [8] Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A, Fries D, et al. Immunoabsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:944–51.
- [9] Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant* 2002;2:758–60.
- [10] Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542–8.
- [11] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715–29.
- [12] Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, First MR. Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2002;73:1514–8.
- [13] Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullilou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997;350:1193–8.
- [14] Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, 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;338:161–5.
- [15] Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001;72:1050–5.
- [16] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1462–70.
- [17] Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005;56:29–44.
- [18] Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225–32.
- [19] 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;61:1029–37.
- [20] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321–5.
- [21] Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM. Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(8 Suppl):S17–22.
- [22] Kim HC, Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Park KK. BK virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:2113–5.
- [23] Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998;104:459–69.
- [24] Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000;70:1352–9.
- [25] Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 1999;68:1865–74.
- [26] Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:1567–73.
- [27] Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–81.
- [28] Josephson MA, Gillen D, Javadi B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006;81:704–10.
- [29] Knechtle SJ, Pirsch JDH, Fechner Jr. J, Becker BN, Friedl A, Colvin RB, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722–30.
- [30] Chiba K. FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine-1-phosphate receptors. *Pharmacol Ther* 2005;108:308–19.