

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-85

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

NEPHROLOGIE

par

Claire LEMAN

née le 25 juillet 1992

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

**ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DE LA VIREMIE A BK VIRUS CHEZ LE
GREFFE RENAL ET RENO-PANCRÉATIQUE : ÉVALUATION MONOCENTRIQUE
DE LA SURVIE DU GREFFON RENAL**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire GARANDEAU

Membres du jury : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT, Madame
le Professeur Sophie CAILLARD-OHLMANN, Madame le Docteur Céline
BRESSOLLETTE-BODIN

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

NEPHROLOGIE

par

Claire LEMAN

née le 25 juillet 1992

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

**EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DE LA VIREMIE A BK VIRUS CHEZ LE
GREFFE RENAL ET RENO-PANCREATIQUE : EVALUATION MONOCENTRIQUE
DE LA SURVIE DU GREFFON RENAL**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire GARANDEAU

Membres du jury : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT, Madame
le Professeur Sophie CAILLARD-OHLMANN, Madame le Docteur Céline
BRESSOLLETTE-BODIN

A Monsieur le **Professeur Gilles Blancho**,

Pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité et implication dans le fonctionnement du service,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury et de juger mon travail,

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame le **Docteur Claire Garandeau**,

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci également pour ton accompagnement et tes enseignements tout au long de mon internat, ton énergie et ta positivité sans failles resteront un modèle pour moi.

A Madame le **Professeur Maryvonne Hourmant**,

Pour votre bienveillance et votre disponibilité au cours de ces années d'internat et pour votre accompagnement attentionné dans mes différents projets, je vous remercie sincèrement.

A Madame le **Professeur Sophie Caillard-Ohlmann**,

Merci d'avoir accepté de vous intéresser à mon travail et de le juger, recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le **Docteur Céline Bressollette-Bodin**,

Vous avez participé à ce projet depuis de nombreux mois et avez permis sa réalisation en me confiant les données de votre laboratoire. Je vous en remercie, ainsi que d'avoir accepté sans hésiter de faire partie de ce jury.

Remerciements

A mes parents qui m'ont transmis leurs valeurs et m'ont soutenue durant toutes ces années de médecine. C'est grâce à vous que j'en suis arrivée là.

Merci à mes sœurs, Blandine et Anne, pour les moments partagés, les révisions communes et notre complicité. Merci Blandine pour ton aide précieuse au cours de nos années à la Catho.

A Anne et Denis, pour l'accueil que vous m'avez fait dans votre famille et pour les moments d'évasion du quotidien que vous nous offrez.

Aux copines de toujours, K6, Gaëlle, Violette et Laurie, malgré la distance nous avons gardé un lien privilégié toutes ces années qui nous permet de toujours nous retrouver comme si nous nous étions quittées hier.

Aux Petites Copines de Lille Métropole, Maité, Lucie et Pauline, pour les bons moments à la fac qui ont rendus ces années plus faciles. Avec vos pièces rapportées respectives, Antoine, Thomas et Ben Ben, merci d'être devenus ma « famille de l'ouest ». Sans oublier les copains de la fac restés à Lille ou partis sous d'autres horizons, Valentin, Pachy, Victor et Alice c'est toujours un plaisir de se retrouver pour des weekends ou vacances entre copains.

A Raphaël et Alice, compagnons du RAC, l'amitié qui s'est développée entre nous et votre soutien ont été une vraie soupape au cours de cet internat.

A toutes les belles rencontres faites à Nantes. Les premiers cointernes #rognon's land, Amaury, Clara, Marine, François et Sarah, merci d'avoir rendu cette première année à Nantes mémorable. Les copines de l'internat de l'Hôtel Dieu, Tilda et Astrid, merci pour les longues soirées d'internat puis les aventures chiliennes partagées ensemble. Pauline, Wallid, Emma, Samuel et Adeline, les copains de master 2 devenus copains de jeux de société et bien plus encore.

Merci également à toute les équipes médicales, paramédicales et cointernes croisés au cours de ces 8 semestres d'internat qui ont participé à ma formation de médecin. Merci à Clarisse Kerleau pour l'extraction des données à l'origine de ce travail.

A Valentin, merci de me soutenir au quotidien et de supporter mes angoisses en réussissant toujours à me redonner le sourire. Merci tout simplement pour ta présence à mes côtés.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	6
TABLES DES MATIERES	7
TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX	8
ABREVIATIONS	9
1. INTRODUCTION	11
2. MATERIELS ET METHODES	15
A. CRITERES D'INCLUSION	15
B. ANALYSES VIROLOGIQUES	16
C. PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION	16
D. RECUEIL DES DONNEES DE SUIVI	17
E. STATISTIQUES	18
3. RESULTATS	19
A. POPULATION	19
B. CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS	20
C. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION A BK VIRUS.....	26
D. INTENSITE, DELAI DE SURVENUE ET EVOLUTION DE LA VIREMIE A BK VIRUS	26
E. GESTION DE L'IMMUNOSUPPRESSION	28
a. <i>Modifications de l'immunosuppression induites par la virémie à BK virus</i>	28
b. <i>Modalités d'immunosuppressions selon la durée de la virémie à BK virus</i>	30
F. IMMUNISATION ANTI-HLA ET REJET	32
G. ÉVOLUTION VERS LA NEPHROPATHIE A BK VIRUS – FACTEURS DE RISQUE	33
H. ÉVOLUTION DE LA FONCTION DU GREFFON RENAL AU COURS DU SUIVI	36
a. <i>Selon l'existence d'une infection à BK virus ou non</i>	36
b. <i>Selon le contrôle et l'intensité de la virémie à BK virus</i>	39
c. <i>En cas de néphropathie à BK virus</i>	42
I. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE DU GREFFON RENAL	42
J. SURVIE DU PATIENT	43
4. DISCUSSION	47
5. CONCLUSION	53
6. BIBLIOGRAPHIE	55
7. ANNEXES	59
ANNEXE I : <i>RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A BK VIRUS CHEZ LE GREFFE RENAL SELON L' « AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE » (1)</i>	59
ANNEXE II : <i>PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION SELON LE TYPE DE GREFFE A PARTIR DE 2015 AU CHU DE NANTES</i>	60
ANNEXE III : <i>COURBES DE SURVIE DU PATIENT ET DU GREFFON RENAL SELON LA PRESENCE D'UNE INFECTION A BK VIRUS ET SA SEVERITE</i>	63
ANNEXE IV : <i>PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A BK VIRUS CHEZ LE GREFFE RENAL</i>	66

Tables des figures et tableaux

Figure 1 : Procédure de sélection et d'inclusion des patients	19
Figure 2 : Évolution du traitement immunosuppresseur au cours du suivi post greffe (mois) chez les patients BKv positifs (a), BKv négatifs (b), contrôleurs (c), non contrôleurs (d).	29
Figure 3 : Évolution de la fonction du greffon rénal au cours du suivi post greffe chez les patients présentant une infection à BK virus et chez les témoins.	38
Figure 4 : Évolution du débit de filtration glomérulaire au cours du suivi post greffe selon la durée et l'intensité de la virémie à BK virus.	40
Figure 5 : Estimation selon Kaplan-Meier de la survie du greffon rénal en fonction de la durée (a) et de l'intensité de la virémie à BK virus (b).	41
Figure 6 : Évolution de la fonction du greffon rénal au cours du suivi post greffe chez les patients présentant une néphropathie à BK virus.	44
Figure 7 : Estimation selon Kaplan-Meier de la survie du greffon rénal en cas de survenue d'un rejet au cours du suivi.	45
Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients des groupes « BKv positifs » et « BKv négatifs » ...	22
Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients BKv positifs contrôleurs ou non de l'infection	25
Tableau 3 : Résultats univariés et multivariés de l'analyse de régression logistique des facteurs de risque de virémie à BK virus.	26
Tableau 4 : Données virologiques selon le statut contrôleur ou non contrôleur de la virémie à BK virus et en cas de néphropathie à BK virus.	27
Tableau 5 : Modifications de l'immunosuppression chez les patients présentant une infection à BK virus et comparaison entre les patients contrôleurs et non contrôleurs.	29
Tableau 6 : Immunisation anti-HLA pré et post greffe chez les patients infectés ou non par le BK virus, contrôlant ou non l'infection.	32
Tableau 7 : Résultats des analyses univariées et multivariées à la recherche des facteurs de risque de néphropathie à BK virus.	35
Tableau 8 : Devenir des patients BKv positifs vs BK négatifs, contrôleurs vs non contrôleurs, présentant une néphropathie à BK virus ou non.	37
Tableau 9 : Analyse de survie du greffon rénal dans l'ensemble de la cohorte par modèle de régression logistique de Cox.	43
Tableau 10 : Analyse de survie du greffon rénal chez les patients infectés par le BK virus par modèle de régression logistique de Cox.	43

Abréviations

BKv : BK virus

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CNI : inhibiteur de calcineurine

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DIVAT : Données Informatisées et VALidées en Transplantation

DSA : Donor Specific Antibody

HLA : Human Leucocyte Antigen

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes

imTOR : inhibiteur de mTOR

IQR : écart interquartile

IS : immunosuppression

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MMF : Mycophénolate mofétil

MPA : Acide mycophénolique

NBKV : Néphropathie à BK virus

PBG : Ponction Biopsie Greffon

PCR : Polymerase Chain Reaction

SAL : Sérum antilymphocytaire

1. Introduction

La néphropathie à BK virus (NBKV) est aujourd'hui une des étiologies principales de perte du greffon rénal (dans 25-80% des cas selon la sévérité de l'atteinte histologique) (1), et ce malgré les recommandations de surveillance régulière de la réplication du BK virus (BKv) en post greffe (1).

Le BK virus est un virus ubiquitaire de la famille des *Polyomaviridae* dont la séroprévalence est élevée dans la population générale avec une persistance à l'état latent essentiellement dans les voies urinaires. Chez le sujet immunodéprimé, en particulier en post transplantation rénale, une réactivation du BKv peut être observée. Ainsi au cours du suivi, 10 à 30% des greffés rénaux présentent une virémie à BKv, le plus souvent au cours de la première année de greffe. L'infection évolue vers une néphropathie tubulo-interstitielle en 2 à 6 semaines pour 1/3 des patients virémiques (représentant 5 à 10% des greffés rénaux) (2–4).

Un certain nombre de facteurs de risque de virémie à BKv et de NBKV ont été évoqués dans la littérature (1) : des facteurs liés au donneur (donneur décédé, virurie BK importante chez le donneur, incompatibilité HLA), au receveur (receveur plus âgé, sexe masculin, immunisation anti-HLA importante, greffe ABO incompatible, hémodialyse pré greffe, absence de réponse immunologique spécifique contre le BKv), ou encore liés à la transplantation (présence de sonde JJ, nécrose tubulaire aigue, rejet aigu, induction déplétante par sérum anti-lymphocytaire (SAL), exposition aux corticoïdes, utilisation de tacrolimus plutôt que de ciclosporine ou d'un inhibiteur de mTOR (imTOR), taux résiduels des dosages d'immunosuppresseurs élevés).

En l'absence de signes cliniques témoignant d'une réplication virale, une surveillance biologique rapprochée est recommandée afin d'identifier précocement les patients à risque de NBKV et mettre en place des mesures correctrices préemptives avant dégradation de la fonction du greffon rénal (5,6). Le rythme et la durée de la surveillance varient selon les recommandations internationales. L'*American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice guideline (AST-IDCOP)* recommande de rechercher une réplication virale BKv par Polymerase Chain Reaction (PCR) plasmatique tous les mois jusqu'au 9^e mois post greffe puis tous les 3 mois jusqu'aux 2 ans de la transplantation rénale (1). Les

recommandations KDIGO quant à elle proposent un suivi tous les mois pendant les 3 à 6 premiers mois de greffe puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an de la transplantation rénale (7).

La survenue d'une infection à BKv est le marqueur d'une immunosuppression (IS) marquée, et l'adaptation du traitement immunosuppresseur reste à ce jour un élément clé dans la prise en charge faute de traitement spécifique (6,8–10). Plusieurs stratégies de réduction de l'IS sont proposées afin de faciliter la réponse immunitaire cellulaire spécifique au BKv et obtenir une rapide négativation de la virémie évitant ainsi la progression vers la NBKV (1). Celles-ci reposent soit sur une baisse première des inhibiteurs de calcineurines (CNI) de 25 à 50%, puis du traitement antiprolifératif de 50%, soit la stratégie inverse de baisse des antiprolifératifs en premier lieu, suivie de leur arrêt. Il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée prospective prouvant la supériorité d'une des stratégies par rapport à l'autre. Il est recommandé de baisser les taux résiduels de tacrolimus en dessous de 6ng/ml, de ciclosporine en dessous de 150ng/ml et de baisser la dose d'antiprolifératif d'au moins la moitié de la dose d'entretien habituelle. Il a également été suggéré de remplacer le tacrolimus par de la ciclosporine ou un imTOR en raison d'un effet antiviral possible de ces molécules (11–13). Les imTOR sont notamment utilisés en association à des doses réduites de CNI. L'essai randomisé TRANSFORM a en ce sens récemment montré une réduction du risque d'infection à BKv chez les patients recevant une association d'everolimus et de faible dose de CNI en comparaison à du mycophénolate mofétil (MMF) associé à des doses standards de CNI (14,15). Dans cette étude, les patients étaient néanmoins randomisés pour l'un ou l'autre des régimes d'IS au moment de la greffe et non au moment de l'infection à BKv. Concernant l'utilisation de la ciclosporine, les données de la littérature sont discordantes. Hirsch *et al.* retrouvaient en effet une réduction du risque de virémie à BKv chez les patients sous ciclosporine par rapport au tacrolimus (5), contrairement à Brennan *et al.* qui ne montraient pas de différence selon le CNI utilisé en entretien (8). Kable *et al.* ont quant à eux montré un bénéfice du remplacement du tacrolimus par de la ciclosporine sur la clairance virale dans une étude évaluant l'efficacité des immunoglobulines polyvalentes (IgIV) en traitement adjuvant de la réduction de l'IS dans l'infection à BKv (16). Les IgIV contiennent en effet des taux importants d'anticorps neutralisants contre le BKv et plusieurs études suggèrent une efficacité sur la clairance virale en association à la réduction de l'IS (16,17) ou en traitement préventif de la réplication virale chez les patients présentant des taux faible d'anticorps neutralisants contre la souche de BKv retrouvée chez le donneur (18). Il n'existe cependant pas à ce jour d'essai prospectif

randomisé démontrant la supériorité des IgIV ou d'autres thérapeutiques adjuvantes (leflunomide, cidofovir, fluoroquinolones) par rapport à la seule baisse de l'IS.

Les stratégies de réduction de l'IS recommandées présentent néanmoins des limites. D'une part, l'allègement du traitement immunosuppresseur expose au risque de rejet (10 à 20% au cours du suivi des patients présentant une infection à BKv (1,19)) grevant la survie du greffon. D'autre part, la réduction de l'IS ne permet pas toujours d'obtenir une clairance du virus et des études récentes montrent que jusqu'à 50% des patients présentent une virémie persistante au-delà de 3 mois (10,19,20). Les résultats diffèrent concernant l'impact négatif d'une virémie prolongée sur la survie du greffon (10,20). Par ailleurs, la définition du caractère persistant de la virémie est variable entre les études autour de 3 à 5 mois. Or, en pratique clinique, nous observons des virémies bien plus prolongées.

Ainsi, nous avons cherché à **évaluer au sein de notre centre sur les dix dernières années, l'épidémiologie et le management de l'infection à BK virus chez les transplantés rénaux et réno-pancréatiques**. Nous avons également cherché à **déterminer l'impact de l'évolution de l'infection à BK virus (intensité et durée de la virémie, évolution vers une néphropathie à BK virus) et les modifications induites de l'IS sur la survie du greffon rénal**.

2. Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude épidémiologique monocentrique observationnelle rétrospective à partir de la base de données DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) dans laquelle l'ensemble des patients transplantés dans le service de Néphrologie, Immunologie et Transplantation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes sont inclus. Les données clinico-biologiques concernant la transplantation (bilan pré greffe, données à la greffe et suivi post greffe) sont recueillies de manière rétrospective et incluses dans cette base. La cohorte DIVAT est déclarée à la CNIL (N°914184). L'ensemble des patients inclus dans la cohorte ont donné leur accord pour la participation au recueil des données les concernant, leur consentement n'a donc pas été recueilli de manière spécifique pour notre étude qui s'inscrivait par ailleurs dans du soin courant

A. Critères d'inclusion

Nous avons sélectionné de manière rétrospective les patients majeurs, ayant reçu une greffe rénale ou une greffe combinée rein-pancréas au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2009 et le 30 janvier 2019. Les patients étaient inclus quel que soit le type de donneur (vivant, décédé de mort encéphalique ou donneur décédé à cœur arrêté Maastricht II ou III) et le rang de greffe. Nous avons ensuite recherché chez ces patients l'existence d'une virémie à BKv à partir des données du laboratoire de virologie du CHU de Nantes. Nous avons inclus les patients ayant présenté une virémie à BKv au cours de la 1^{ère} année post transplantation dans un groupe nommé « BKv positif ». La virémie à BKv était définie par la mise en évidence d'au moins 2 PCR sanguines BKv $> 2 \log$ (\log_{10} copies/ml) à plus d'un mois d'intervalle. Nous avons ensuite constitué un groupe contrôle par appariement en 1:1 d'individus témoins satisfaisants les critères d'inclusion initiaux (patient majeur transplanté rénal ou réno pancréatique de 2009 à 2019) mais n'ayant présenté ni infection à BKv (PCR sanguine BKv négative ou $\leq 2 \log$) ni à Cytomégalovirus (CMV) au cours du suivi post transplantation. Ces individus constituent le groupe « BKv négatif ». Les critères d'appariement étaient l'âge (± 10 ans) et le sexe du receveur, la date de la transplantation (± 5 ans), le rang de la transplantation rénale, le type de donneur vivant ou décédé, le caractère déplétant ou non du traitement immunosuppresseur d'induction et la prise d'une prophylaxie anti CMV. Nous avons exclu les patients porteurs d'un greffon autre que rénal ou pancréatique.

B. Analyses virologiques

Chez tous les patients transplantés rénaux dans notre un centre, un dépistage systématique de l'infection à BKv est réalisé en biologie moléculaire par quantification de l'ADN viral par PCR plasmatique. La recherche de réplication virale sanguine par PCR est faite à 1 mois (M1) et à 3 mois (M3) de la transplantation rénale, puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an de greffe (M6, M9, M12) et enfin à 2 ans de la transplantation (M24). Une virémie à BKv est également recherchée en cas de dysfonction du greffon rénal ou d'anomalies histologiques évocatrices d'une néphropathie à BKv à la ponction biopsie du greffon (PBG).

Chez les patients virémiques, la PCR sanguine BKv est contrôlée tous les mois jusqu'à obtention d'au moins 2 PCR négatives (<2 log). Ainsi, selon le délai de clairance de l'infection, nous avons défini deux sous-groupes :

- Les **patients « non contrôleurs »** présentant une virémie prolongée au-delà de 12 mois (PCR BKv sanguine restant >2log à 12 mois de la 1^e PCR >2log)
- Les **patients « contrôleurs »** chez qui la clairance du BKv a été obtenue en moins de 12mois (PCR BK virus sanguine ≤2 log obtenue à moins de 12 mois de la 1^e PCR >2log et de manière persistante).

Le seuil de 12 mois a été choisi pour tenir compte des délais constatés en pratique clinique.

C. Protocoles d'immunosuppression

Les protocoles d'IS étaient variables selon la période d'inclusion. Avant 2015, l'IS standard pour une greffe rénale à partir d'un donneur décédé de mort encéphalique était une induction soit par Basilixumab (2 injections de 20 mg à J0 et J4) en cas de 1^e greffe chez un patient non immunisé, soit par SAL (Thymoglobuline) 75mg (5 injections de J0 à J4) en cas d'immunisation anti-HLA pré greffe et/ou de 2^e ou 3^e greffe. Le traitement d'entretien comprenait du tacrolimus 0.1mg/kg/j (objectifs de taux résiduel 8-10ng/l pendant 3 mois puis 6-8ng/l) et de l'acide mycophénolique (MPA) (720mg*2/j) ou du MMF (1000mg*2). Une corticothérapie orale (0,5mg/kg/j d'équivalent de Prednisolone) était ajoutée chez les patients immunisés.

A partir de 2015, les protocoles ont été modifiés avec des modalités différant selon l'âge et l'immunisation pré greffe. Le traitement d'induction comprenait du SAL pour tous mais à des doses variables (de 2 à 4 injections selon l'immunisation et l'âge du patient). En entretien,

les patients recevaient du tacrolimus 0.1mg/kg/j et MPA 720mg*2/j puis 360mg*2/jour. La corticothérapie était réservée aux patients immunisés. Le détail des protocoles d'IS est présenté en annexe II.

Pour les greffes à partir de donneur décédé à cœur battant (Maastricht II ou III), le protocole était similaire à celui d'une greffe chez un receveur immunisé mis à part que le tacrolimus était débuté à J5 post opératoire et non à J1. A partir de 2015, les greffes à partir de donneur Maastricht III suivaient les protocoles de greffe à partir de donneur en mort encéphalique.

Pour les greffes combinées rein-pancréas, le traitement d'induction comprenait 4 injections de SAL 1,5mg/kg (maximum 75mg) à J0, J1, J3, J5, associées depuis 2017 à un anti-TNF α (Etanercept) à J0, J3, J7, J10 et en cas d'immunisation anti-HLA adjonction d'IgIV à 0,4g/kg de J0 à J5. Le traitement d'entretien comprenait une trithérapie par tacrolimus, MPA et corticothérapie (rapidement stoppée à J10) aux doses précédemment citées.

D. Recueil des données de suivi

Les données clinico-biologiques recueillies comprenaient :

- Les données pré greffe : âge et sexe du receveur, antécédents principaux (greffe antérieure, néphropathie à BK virus sur greffe antérieure, diabète), néphropathie initiale, traitement de suppléance pré greffe, statut sérologique CMV, immunisation anti-HLA pré greffe.
- Les données liées à la transplantation : type de donneur, âge et sexe du donneur, ischémie froide, retard de démarrage de la fonction du greffon (défini par l'absence de démarrage de la fonction du greffon au-delà du 7^e jour post transplantation avec nécessité de recours à l'hémodialyse), traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien, incompatibilités HLA, statut sérologique CMV du donneur et les prophylaxies anti infectieuses.
- Les données de suivi : créatininémie et débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la clairance de la créatininémie selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) à 3 mois et 6 mois de la greffe, puis tous les ans jusqu'à 3 ans post transplantation, évolution du traitement immunosuppresseur, survenue d'un rejet (diagnostic histologique, traitement réalisé) ou d'une néphropathie à BK virus

confirmée par PBG, suivi des anticorps anti-HLA post transplantation et l'apparition d'anticorps dirigés contre le greffon ou donor specific antibody (DSA).

- La survie du greffon et du patient ainsi que les causes de perte du greffon ou de décès.

E. Statistiques

Sauf indication contraire, les données descriptives sont présentées sous forme de moyennes (intervalles) ou médianes (écart interquartiles IQR) pour les variables continues et sous forme de nombre d'évènement (pourcentages) pour les variables catégorielles. Le test de Mann-Whitney a été effectué pour la comparaison des variables quantitatives non appariées et le test des rangs signés de Wilcoxon pour les données appariées. Pour les variables qualitatives, le test exact de Fisher a été utilisé. La recherche des facteurs de risques d'infection à BK virus était réalisé à l'aide d'un modèle de régression logistique.

La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer la survie du greffon rénal et du patient. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log-rank.

La recherche des facteurs pronostiques de la survie du greffon rénal (évaluée par le délai de retour en dialyse et censurée des décès avec greffon fonctionnel) a été réalisée à l'aide d'un modèle de survie de Cox. Les différentes variables associées à la survie du greffon en analyse univariée (seuil $p < 0,20$) ont ensuite été incluses dans un modèle de régression à risque proportionnel de Cox pour l'analyse multivariée.

Ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R version 4.0.3 et GraphPad Prism 9. Pour l'ensemble des analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

3. Résultats

A. Population

De 2009 à 2019, 1837 transplantations rénales ou réno pancréatiques ont été réalisées au CHU de Nantes chez des receveurs majeurs. Parmi ces greffes, nous avons identifié 178 patients ayant présenté une infection à BKv virémique au cours de la 1^e année de greffe, soit une prévalence de la virémie à BKv estimée dans notre centre à 9,7% sur la période. Un patient a été exclu faute de contrôle apparié. Nous avons finalement inclus 177 patients dans le groupe « BKv positif » et 177 contrôles appariés, tels que définis préalablement, dans le groupe « BKv négatif ». Parmi les patients BKv positifs, 82 (46,3%) ont présenté une virémie prolongée au-delà de 12 mois et ont été qualifiés de « non contrôleurs ». La durée de la virémie ne pouvait être déterminée pour 7 patients (Figure 1). L'infection à BKv a évolué vers une NBKV histologiquement prouvée chez 35 patients soit 19,8% des patients ayant présenté une virémie à BKv et 9,9% de l'ensemble de la cohorte. La prévalence de la néphropathie à BKv parmi les greffés rénaux dans notre centre était donc de près de 2% sur 10 ans.

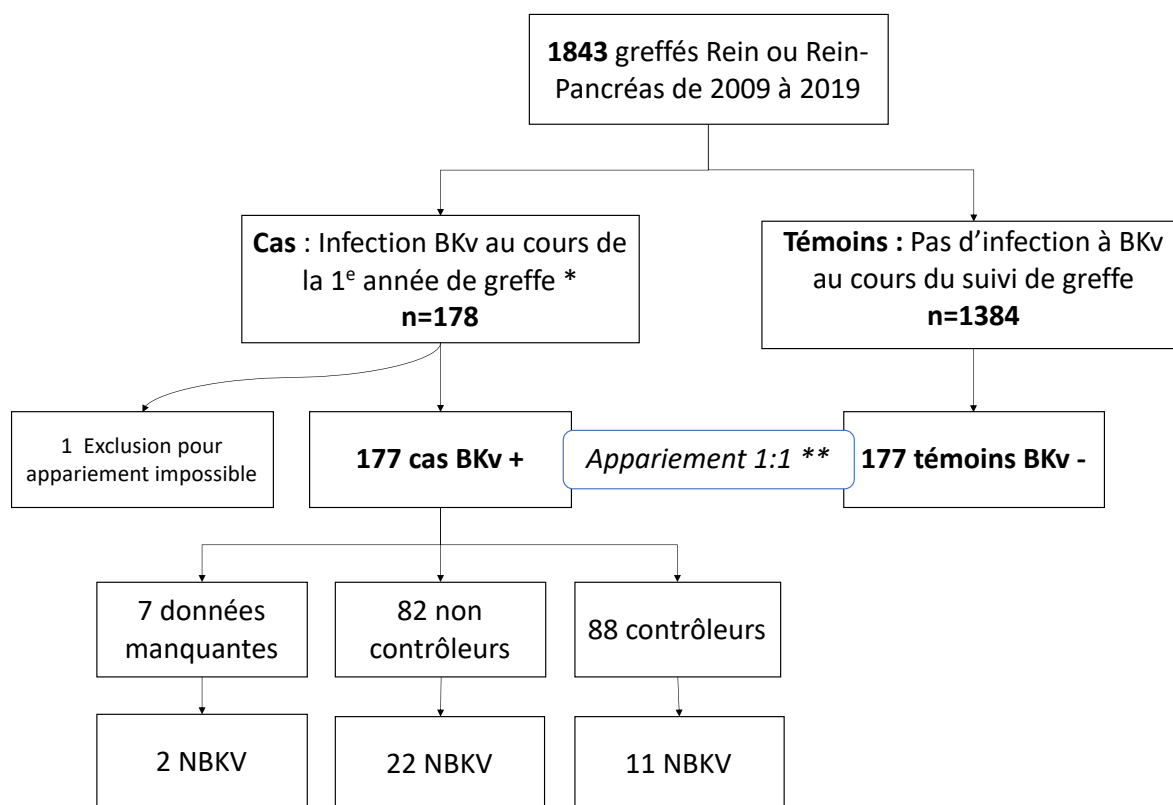


Figure 1 : Procédure de sélection et d'inclusion des patients

NBKV : Néphropathie à BK virus, *2 PCR BKv >2log à ≥1 mois, ** Critères appariement : l'âge (+/- 10 ans) et le sexe du receveur, la date de la transplantation (+/- 5 ans), le type de donneur (décédé ou vivant), le rang de la transplantation rénale, le caractère déplétant ou non du traitement immunosuppresseur d'induction et la prise d'une prophylaxie anti CMV

B. Caractéristiques initiales des patients

Les principales caractéristiques au moment de la greffe dans les groupes « BKv positif » et « BKv négatif » sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients à la greffe était de 55 ans (19-86 ans). Vingt-deux (6,2%) patients greffés rein-pancréas ont été inclus dont 13 BKv positifs et 9 BKv négatifs ($p=0,509$). Les deux groupes présentaient des caractéristiques similaires. On peut noter néanmoins que les patients du groupe « BKv positif » ont reçu davantage de reins de donneurs immunisés contre le CMV que les patients du groupe « BKv négatif ». Les patients BKv positifs étaient plus fréquemment de groupe B que les patients BKv négatifs sans que la différence ne soit significative. En revanche, les groupes sanguins des donneurs différaient avec davantage de reins de donneurs de groupe B chez les patients BKv positifs : 30 (16,9%) donneurs B (dont une greffe ABO incompatible B/O et un greffon B attribué à un receveur AB) vs 12 (6,8%) pour les patients BKv négatifs ($p=0,015$). Les patients BKv positifs de groupe B recevaient un greffon B dans 93% des cas (2 donneurs O) contre seulement 70% des patients BKv négatifs (12 greffons B et 5 greffons O). L'ischémie froide était plus courte d'une heure dans le groupe « BKv positif » sans que la différence soit significative ($p=0,08$). Les patients BKv positifs n'étaient pas davantage porteurs de sonde JJ que les patients BKv négatifs.

Concernant l'IS, les patients étaient appariés sur le type d'induction, déplétante ou non. Le traitement d'entretien initial ne différait pas entre les deux groupes avec un CNI et un antiprolifératif chez plus de 99% des patients. La plupart des patients recevait une corticothérapie au moment de la greffe par bolus et/ou corticothérapie orale initiale. En revanche, la corticothérapie était davantage poursuivie jusqu'au 3e mois chez les patients du groupe « BKv positif » : 104 (58,8%) patients BKv positifs toujours sous corticothérapie orale à 3 mois de la greffe contre 68 (42%) des patients BKv négatifs ($p=0,002$). Seuls 44 (27,2%) patients du groupe « BKv négatif » conservaient une trithérapie immunosuppressive (CNI+MMF/MPA + corticoïdes) à 3 mois de la greffe contre 70 (39,5%) dans le groupe « BKv positif » ($p=0,02$), témoin d'une IS au long cours plus importante. D'un point de vue biologique, nous n'avons pas mis en évidence de différence de formule leucocytaire avec des taux similaires de polynucléaires neutrophiles (3,6G/l chez les patients BKv positifs vs 3,7 G/l, $p=0,803$) et de lymphocytes (0,8G/L dans les deux groupes). Les taux de lymphocytes CD4 et CD8 étaient en revanche un peu plus bas chez les patients BKv positifs : 300 CD4/mm³ vs 400 CD4/mm³ ($p=0,859$) et 200 CD8/mm³ vs 300 CD8/mm³ ($p=0,022$).

	Cas BKv +		Témoins BKv -		p
n	177		177		
Age moyen receveur (ans)	55,4	19-86	55,4	25-87	0,99
Sexe receveur Homme/Femme	115/62	64%/36%	115/62	64%/36%	1
Néphropathie initiale					
Inconnue	20	11,3%	13	7,3%	0,273
Maladie glomérulaire ^a	58	32,7%	54	30,5%	0,732
NTIC cause urologique	4	2,3%	9	5,1%	0,258
NTIC cause médicamenteuse	9	5,1%	5	2,8%	0,414
NTIC autres ^b	6	3,4%	9	5,1%	0,6
PKD	24	13,6%	25	14,1%	1
Diabète	21	11,9%	30	16,9%	0,226
Néphropathie vasculaire	23	13%	16	9%	0,308
Hypo/dysplasie congénitale voies urinaires	7	4,0%	9	5,1%	0,799
Autres ^c	5	2,8%	7	4,0%	0,771
Épuration pré greffe					
HD	122	68,9%	120	67,8%	0,909
DP	21	11,9%	17	9,6%	0,606
Préemptif	34	19,2%	40	22,6%	0,513
Antécédent de diabète	40	22,6%	47	26,6%	0,459
Tabagisme (actif ou sevré)	83/134	61,5%	91/135	67,4%	0,374
Actif	26/134	19,4%	28/135	20,7%	0,879
Sevré	57/134	42,5%	63/135	46,7%	0,54
Antécédent de NBKV	4	2,3%	0	0%	0,131
Type et rang de greffe					
Rein seul	168	94,9%	164	92,7%	0,509
Rein pancréas	9	5,1%	13	7,3%	0,509
1e greffe	128	72,3%	128	72,3%	1
2e greffe	42	23,7%	42	23,7%	1
3e ou 4e greffe	7	4,0%	7	4,0%	1
<i>Donneur décédé</i>	159	89,8%	159	89,8%	1
Mort Encéphalique	143/159	89,9%	146/159	89,9%	0,784
Cœur non battant Maastricht II	6/159	3,8%	7/159	3,8%	1
Cœur non battant Maastricht III	10/159	6,3%	6/159	6,3%	0,443
<i>Donneur vivant</i>	18	10,2%	18	10,2%	1
Donneur vivant apparenté	10/18	55,6%	9/18	50,0%	1
Donneur à critères élargis	84/159	52,8%	82/159	51,6%	0,915
Age moyen donneur (ans)	55,7	10-87	56,8	20-86	0,52
Sexe donneur Homme/Femme	91/86	51%/49%	102/75	58%/42%	0,285
Statut CMV donneur/receveur	0,024				
CMV R-/D-	49	27,7%	50	28,2%	1
CMV R-/D+	44	24,9%	33	18,6%	0,2
CMV R+/D+	45	25,4%	34	19,2%	0,2
CMV R+/D-	39	22,0%	59	33,3%	0,024
CMV donneur positif	89	50,3%	67	37,9%	0,025
CMV receveur positif	84	47,5%	93	52,8%	0,365
<i>Prophylaxie anti-CMV</i>	135	76,3%	135	76,3%	1
Machine de perfusion	71/171	41,5%	66/171	38,6%	0,659
Sonde JJ	89/176	50,6%	99/176	56,3%	0,336
Ischémie froide (minutes)	815	47-2250	897	45-2170	0,094
Nombre de jour reprise fonction	3	1-34	3	0-33	0,285
DGF (reprise >7j avec besoin dialyse)	39/175	22,3%	34/177	19,2%	0,512

Groupe sanguin receveur					0,056
A	69	39,0%	75	42,4%	
B	30	16,9%	17	9,6%	
AB	7	4,0%	2	1,1%	
O	71	40,1%	83	46,9%	
Groupe sanguin donneur					0,015
A	63	35,6%	70	39,5%	
B	30	16,9%	12	6,8%	
AB	5	2,8%	2	1,1%	
O	79	44,6%	93	52,5%	
Incompatibilité ABO donneur/receveur	2	1,1%	2	1,1%	1
Immunsisation pré-greffe^d					
Non immunisé	81/164	49,3%	77/162	47,5%	0,741
Anti classe I	68/163	41,7%	62/164	37,8%	0,499
Anti classe II	42/159	26,4%	58/162	35,8%	0,072
DSA	13/144	9,0%	13/144	9,0%	1
Incompatibilité HLA (ABDR) donneur/receveur					0,257
0-4	131	74,0%	141	79,7%	
5 ou 6	46	26,0%	36	20,3%	
Traitement immunosuppresseur initial					
<i>Induction déplétante</i>	115	65,0%	115	65,0%	1
<i>Induction non déplétante ou pas d'induction</i>	62	35,0%	62	35,0%	1
CNI	176	99,4%	177	100,0%	1
Ciclosporine	6	3,4%	7	4,0%	1
Tacrolimus	170	96,0%	171	96,6%	1
Inhibiteur de mTOR	1	0,6%	1	0,6%	1
Inhibiteur de prolifération	177	100,0%	176	99,4%	1
MMF	82	46,3%	87	49,2%	0,67
MPA	99	55,9%	93	52,5%	0,594
Azathioprine	2	1,1%	0	0,0%	0,478
Corticothérapie initiale	168	94,9%	164	92,7%	0,51
Trithérapie CNI + MMF/MPA + corticoïdes J0	167	94,3%	163	92,1%	0,527
Traitements autres ^e	23	13,0%	17	9,6%	0,402
Corticothérapie orale M3	104	58,8%	68/162	42,0%	0,002
Dose moyenne prednisone (mg) M3	8,7	2,5-70	8,2	2,5-50	0,323
Trithérapie CNI+ MMF/MPA + corticoïdes M3	70	39,5%	44/162	27,2%	0,02

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients des groupes « BKv positifs » et « BKv négatifs »

NTIC : néphrite tubulointerstitielle chronique, PKD : polykystose autosomique dominante, SHU : syndrome hémolytique et urémique, HD : hémodialyse, DP : dialyse péritonéale, NBKV : néphropathie à BK virus, DGF : delayed graft function, DSA : donor specific antibody, CNI : inhibiteur de calcineurine, MMF : mycophénolate mofétil, MPA : acide mycophénolique.

a. Hyalinose segmentaire et focale, glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, néphropathie à IgA, vascularite pauci immune, syndrome de Goodpasture, lupus, purpura rhumatoïde, Alport ;

b. Pyélonéphrites, cystinose ;

c. Tumeurs rénales, maladies héréditaires indéterminées, cytopathies mitochondriales ;

d. Immunsisation pré-greffe : présence d'anticorps anti-HLA (DSA ou non) sur un sérum datant de moins de 6 mois avant la greffe. Non immunisé : aucun anticorps anti-HLA de classe I ou II retrouvés dans les 6 mois précédant la greffe

e. Traitements autres : Rituximab, échanges plasmatiques ou IgIV en cas de présence de DSA, de greffe ABO incompatible, greffe patients immunisés avant 2014 ou greffe rein-pancréas chez un patient immunisé depuis 2017 (IgIV).

Les variables d'appariement sont reportées en italique.

Dans le groupe « non contrôleur », on observait davantage de reins de donneurs de sexe masculin (60% vs 44%, $p=0,04$), une ischémie froide plus courte (737 minutes (67-2000) vs 906 minutes (47-2250), $p=0,01$) et une immunisation pré-greffe (présence d'anticorps anti-HLA – DSA ou non – dans les 6 mois précédant la greffe) plus importante (58,7% patients immunisés classe I et/ou II vs 39,7%, $p=0,02$). Les autres caractéristiques ne différaient pas significativement (Tableau 2). Les patients non contrôleurs et contrôleurs présentaient le même profil d'IS initiale avec environ 65% des patients recevant une induction déplétante dans les 2 groupes. On peut noter que 5 patients du groupe contrôleur étaient d'emblée sous ciclosporine (3 hyalinoses segmentaires et focales cortico résistantes, 2 greffes antérieures avant 2000 sous ciclosporine en entretien ou avec un antécédent de néphropathie à BKv) alors qu'aucun ne l'était dans le groupe non contrôleur ($p=0,059$).

	Contrôleur		Non contrôleur		p
n	88		82		
Age moyen receveur (ans)	56,9	19-86	53,9	20-80	0,12
Sexe receveur Homme/Femme	58/30	66%/34%	54/28	66%/34%	1
Néphropathie initiale					
Inconnue	8	9,1%	12	14,6%	0,342
Maladie glomérulaire ^a	31	35,2%	24	29,2%	0,418
NTIC cause urologique	3	3,4%	1	1,2%	0,622
NTIC cause médicamenteuse	4	4,5%	5	6,1%	0,74
NTIC autres ^b	4	4,5%	2	2,4%	0,683
PKD	11	12,5%	13	15,9%	0,66
Diabète	9	10,2%	10	12,2%	0,809
Néphropathie vasculaire	12	13,6%	10	12,2%	0,823
Hypo/dysplasie congénitale voies urinaires	3	3,4%	4	4,9%	0,713
Autres ^c	3	3,4%	1	1,2%	0,622
Épuration pré greffe					
HD	61	69,3%	55	67,1%	0,869
DP	12	13,6%	8	9,8%	0,482
Préemptif	15	17,0%	19	23,2%	0,343
Antécédent de diabète	20	22,7%	19	23,2%	1
Tabagisme (actif ou sevré)					
Actif	14/65	21,5%	10/63	15,9%	0,5
Sevré	31/65	47,7%	26/63	41,3%	0,483
Antécédent de NBKV	2	2,3%	2	2,4%	1
Type et rang de greffe					
Rein seul	84	95,5%	77	93,9%	0,74
Rein pancréas	4	4,5%	5	6,1%	0,74
1e greffe	61	69,3%	64	78,0%	0,226
2e greffe	22	25,0%	17	20,7%	0,585
3e ou 4e greffe	5	5,7%	1	1,2%	0,212
Donneur décédé	80	90,9%	73	89,0%	0,8
Mort Encéphalique	74/80	92,5%	63/73	86,3%	0,291
Cœur non battant Maastricht II	3/80	3,8%	3/73	4,1%	1
Cœur non battant Maastricht III	3/80	3,8%	7/73	9,6%	0,195
Donneur vivant	8	9,1%	9	11,0%	0,8
Donneur vivant apparenté	6/8	75,0%	4/9	44,4%	0,335
ABO incompatible	2	2,3%	0	0	0,498
Donneur à critères élargis	48/80	60,0%	33/73	45,2%	0,076
Age moyen donneur (ans)	57,4	10-87	54	18-87	0,16
Sexe donneur Homme/Femme	39/49	44%/56%	49/33	60%/40%	0,047
Statut CMV donneur/receveur					
CMV donneur positif	44	50%	42	51,2%	0,879
CMV receveur positif	43	48,9%	38	46,3%	0,761
CMV R-/D-	23	26,1%	23	28,0%	0,863
CMV R-/D+	22	25,0%	21	25,6%	1
CMV R+/D+	22	25,0%	21	25,6%	1
CMV R+/D-	21	23,9%	17	20,7%	0,714
Prophylaxie anti CMV	67	76,1%	64	78,0%	0,856
Machine de perfusion	36/84	42,9%	33/81	40,7%	0,875
Sonde JJ	49/87	56,3%	38	46,3%	0,22
Ischémie froide (minutes)	905,6	47-2250	737	67-2000	0,01
Nombre de jour reprise fonction	3	1-27	3	1-28	0,36
DGF (reprise >7j avec besoin dialyse)	16	18,2%	13	15,9%	0,839

Incompatibilité ABDR donneur/receveur					0,16
0-4	70	79,5%	57	69,5%	
5 ou 6	18	20,5%	25	30,5%	
Groupe sanguin receveur					0,05
A	28	31,8%	38	46,3%	
B	20	22,7%	9	11,0%	
AB	5	5,7%	1	1,2%	
O	35	39,8%	34	41,5%	
Groupe sanguin donneur					0,065
A	28	31,8%	33	40,2%	
B	20	22,7%	9	11%	
AB	4	4,5%	1	1,2%	
O	36	40,9%	39	47,6%	
Immunisation pré-greffe^d					
Non immunisé	47/80	60,3%	31/78	39,7%	0,018
Anti classe I	28/79	35,4%	37/78	47,4%	0,146
Anti classe II	25/78	32,1%	24/75	32,0%	1
DSA	3/69	4,3%	10/69	14,5%	0,077
Traitement immunosuppresseur initial					
Induction déplétante	58	65,9%	52	63,4%	0,75
Induction non déplétante	30	34,1%	30	36,6%	0,75
CNI	88	100,0%	81	98,8%	0,482
Ciclosporine	5	5,7%	0	0,0%	0,059
Tacrolimus	83	94,3%	81	98,8%	0,212
Inhibiteur de mTOR	0	0,0%	1	1,2%	0,482
Inhibiteur de prolifération	88	100,0%	82	100,0%	1
MMF	42	47,7%	36	43,9%	0,646
MPA	47	53,4%	48	58,5%	0,539
Azathioprine	1	1,1%	1	1,2%	1
Corticothérapie initiale	86	97,7%	76	92,7%	0,157
Trithérapie CNI + MMF/MPA + corticoïdes J0	86	97,7%	75	91,5%	0,09
Traitements autres ^e	12	13,6%	10	12,2%	0,823
Corticothérapie orale M3	54	61,4%	46	56,1%	0,534
Trithérapie CNI+ MMF/MPA + corticoïdes M3	38/87	43,7%	30	36,6%	0,433

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients BKv positifs contrôlés ou non de l'infection

NTIC : néphrite tubulointerstitielle chronique, PKD : polykystose autosomique dominante, SHU : syndrome hémolytique et urémique, HD : hémodialyse, DP : dialyse péritonéale, NBKV : néphropathie à BK virus, DGF : delayed graft function, DSA : donor specific antibody, CNI : inhibiteur de calcineurine, MMF : mycophénolate mofétil, MPA : acide mycophénolique.

a. Hyalinose segmentaire et focale, glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, néphropathie à IgA, vascularite pauci immune, syndrome de Goodpasture, lupus, purpura rhumatoïde, Alport ;

b. Pyélonéphrites, cystinose ;

c. Tumeurs rénales, maladies héréditaires indéterminées, cytopathies mitochondriales ;

d. Immunisation pré-greffe : présence d'anticorps anti-HLA (DSA ou non) sur un sérum datant de moins de 6 mois avant la greffe. Non immunisé : aucun anticorps anti-HLA de classe I ou II retrouvés dans les 6 mois précédant la greffe

e. Traitements autres : Rituximab, échanges plasmatiques ou IgIV en cas de présence de DSA, de greffe ABO incompatible, greffe patients immunisés avant 2014 ou greffe rein-pancréas chez un patient immunisé depuis 2017 (IgIV).

C. Facteurs de risque d'infection à BK virus

Nous avons cherché à mettre en évidence dans notre cohorte quels étaient les facteurs de risque de réplication du BKv en comparant les groupes « BKv positif » et « BKv négatif » (Tableau 3). En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue d'une infection à BKv étaient la poursuite des corticoïdes à 3 mois de la greffe (OR=1,86, IC 95% [1,17-2,99] ; p=0,008), une sérologie CMV positive chez le donneur indépendamment du statut du receveur vis à vis du CMV (OR=1,62, IC95% [1,05-2,51] ; p=0,029) et le groupe sanguin du donneur avec un risque plus important en cas de donneur de groupe B (OR=2,67, IC95% [1,27-5,90] ; p=0,012). En raison d'un trop grand nombre de données manquantes les données d'immunisation, de formule leucocytaire et de tabagisme n'ont pas été inclus dans cette analyse. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le risque d'infection à BKv et la présence d'une sonde JJ, les incompatibilités HLA, la survenue d'un rejet, les taux d'immunosuppresseurs ou la reprise retardée de fonction du greffon notamment.

Variables	Univarié			Multivarié		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Age donneur <40 ans	2,94	1,2-7,41	0,017			
Groupe sanguin donneur B	3,2	1,4-7,71	0,007	2,67	1,27-5,90	0,012
Donneur immunisé contre le CMV	1,73	1,08-2,8	0,023	1,62	1,05-2,51	0,029
Corticothérapie à M3	1,96	1,15-3,37	0,013	1,86	1,17-2,99	0,008

Tableau 3 : Résultats univariés et multivariés de l'analyse de régression logistique des facteurs de risque de virémie à BK virus

D. Intensité, délai de survenue et évolution de la virémie à BK virus

Les données virologiques sont présentées dans le tableau 4. La virémie à BKv survenait dans un délai médian de 3 mois post greffe [2,8-5,9]. Les charges virales maximales moyennes sanguines et urinaires étaient respectivement de 4,4 log (2,3-7,8) et 8,8 log (5,6-10,8). La clairance virale était obtenue chez 142 (80,2%) patients en un délai médian de 9,1 mois [4,9-18,9] (guérison virologique définie par 2 PCR BKv sanguines \leq 2log). Pour les patients pour lesquels la date de négatation n'était pas connue (faute de suivi de la PCR ou en cas d'absence de négatation au dernier suivi), en prenant en compte la date de la dernière PCR $>$ 2log, le temps médian de virémie à BKv était de 10,3 mois [4,9-21]. Le suivi de la virurie n'était pas systématique et les données étaient donc insuffisantes pour estimer la clairance virale urinaire.

Les patients pour lesquels la virémie était prolongée au-delà de 12 mois (dits « non contrôleurs ») présentaient une virémie et virurie plus sévères avec des charges virales maximales plus élevées : PCR sanguine maximale moyenne à 4,8 log (3,1-7,6) pour les non contrôleurs vs 4 log (2,3-7,8) pour les contrôleurs ($p < 0,001$) ; PCR urinaire maximale moyenne à 9,1 log (6,1-10,8) pour les non contrôleurs vs 8,5 log (5,6-10,8) pour les contrôleurs ($p = 0,001$). Le délai de négativation de la virémie était, par définition, différent entre les 2 groupes (21,2 mois chez les non contrôleurs vs 5,4 mois chez les contrôleurs, $p < 0,0001$). En revanche, l'infection à BK virus survenait dans le même délai après la greffe quelle que soit l'évolution ultérieure de la virémie : délai médian de survenue de la virémie à 3,2 mois [2,8-6,0] pour les non contrôleurs et 3,3 mois [2,5-5,5] pour les contrôleurs ($p = 0,977$).

	BKv positif	Controleur	Non controleur	p	NBKV
n	177	88	82		35
Charge virale sanguine maximale (log)	4,4 (2,3-7,8)	4 (2,3-7,8)	4,8 (3,1-7,6)	<0,001	5,4 (3,3-7,8)
Charge virale urinaire maximale (log)	8,8 (5,6-10,8)	8,5 (5,6-10,8)	9,1 (6,1-10,8)	0,001	9 (5,7-10,6)
Délai médian apparition virémie à BKv (mois)	3,3 [2,8-5,9]	3,3 [2,5-5,5]	3,2 [2,8-6,0]	0,977	2,9 [1,7-3,2]
Délai médian apparition virurie à BKv (mois)	2,9 [1,1-3,5]	2,4 [1-3,5]	3 [1,2-3,5]	0,318	2,3 [1,2-3,1]
Délai médian négativation BKv sang (mois)	9,1 [4,9-18,9]	5,4 [3,4-8,7]	21,1 [17,5-30,4]	<0,001	14,7 [7,1-31,4]
Durée médiane virémie (mois)	10,3 [4,9-21]	5,3 [3,3-8,4]	21,2 [17,7-34]	<0,001	17,7 [7,1-32]

Tableau 4 : Données virologiques selon le statut contrôleur ou non contrôleur de la virémie à BK virus et en cas de néphropathie à BK virus.

Charge virale maximale représentées par leur moyenne (minimum-maximum), délai représenté par la médiane [écarts interquartiles].

L'évolution sur le plan virologique semblait corrélée à l'intensité de la virémie. Plus la virémie était élevée, plus elle risquait d'être prolongée et d'être responsable d'une NBKV. En effet, lorsque la PCR BKv sanguine était > 6 log ($n=13$ soit 7,3% des patients BKv+), la virémie était prolongée au-delà de 12 mois chez 76,9% des patients ($n=10$) avec un délai médian de négativation à 15 mois [8,9-22,9] et l'évolution se faisait vers une NBKV dans 69,2% des cas ($n=9$). Parmi les patients ayant une PCR BKv sanguine comprise entre 4,1-6log ($n=92$ soit 52%), 59,1% étaient « non contrôleurs » et près d'un quart ($n=22$ soit 23,9%) ont présenté une NBKV au cours du suivi. Alors que chez les patients présentant une virémie faible entre 2,1 et 4 log, la répllication à BKv était plus rapidement contrôlée (71% de patients contrôleurs avec un délai médian de clairance virale de 5,3 mois IQR [2,9-9,7]) et conduisait à une NBKV chez seulement 4 (5,6%) patients.

E. Gestion de l'immunosuppression

a. *Modifications de l'immunosuppression induites par la virémie à BK virus*

Une fois l'infection à BK virus diagnostiquée, la 1^e étape de réduction de l'IS était plus souvent une baisse ou un arrêt du traitement antiprolifératif (62,1%) qu'une baisse des CNI (22,6%). Chez 11 (6,2%) patients, les CNI et antiprolifératifs ont été baissés simultanément d'emblée et chez 5 (2,8%) patients les CNI ont été stoppés en première intention. Enfin, aucune modification du traitement immunosuppresseur n'a été faite chez 11 (6,2%) patients sans différence significative sur la clairance virale (pas de modification chez 8 patients contrôleurs vs 3 patients non contrôleurs, $p=0,21$) (Tableau 5).

L'infection à BKv induisait un changement d'IS sur le long terme avec des modalités différant selon le statut vis à vis du BKv. Les patients présentant une virémie à BKv étaient davantage exposés aux corticoïdes avec un maintien d'une corticothérapie d'entretien chez 65 à 70% d'entre eux la première année (vs 40 à 45% chez les patients BKv négatifs, $p < 0,0001$) et chez 55,5% à 3 ans de la greffe (vs 37,4%, $p=0,006$). La dose moyenne était d'environ 7mg (2,5-60mg) au-delà des 6 premiers mois sans différences entre les groupes « BKv positif » ou « BKv négatif ». L'exposition aux corticoïdes les premiers mois de la greffe était comme nous l'avons vu un facteur de risque de développement d'une virémie à BKv. En revanche, à plus long terme il s'agissait plus d'une conséquence de l'infection puisque l'arrêt des autres thérapeutiques immunosuppressives s'accompagnait souvent d'une couverture par corticothérapie.

Dès le 6^e mois post transplantation, la réduction d'IS était significative avec davantage d'arrêt du MMF/MPA chez les patients BKv positifs : 101 (58%, $n=174$) patients BKv positifs sous MMF/MPA au 6^e mois post greffe contre 132 (83%, $n=159$) dans le groupe « BKv négatif » ($p < 0,001$).

Les autres modifications d'IS induites par l'infection par le BKv sont illustrées sur les figures 2a et 2b avec une baisse progressive du nombre de patients sous tacrolimus remplacé par de la ciclosporine ou des imTOR :

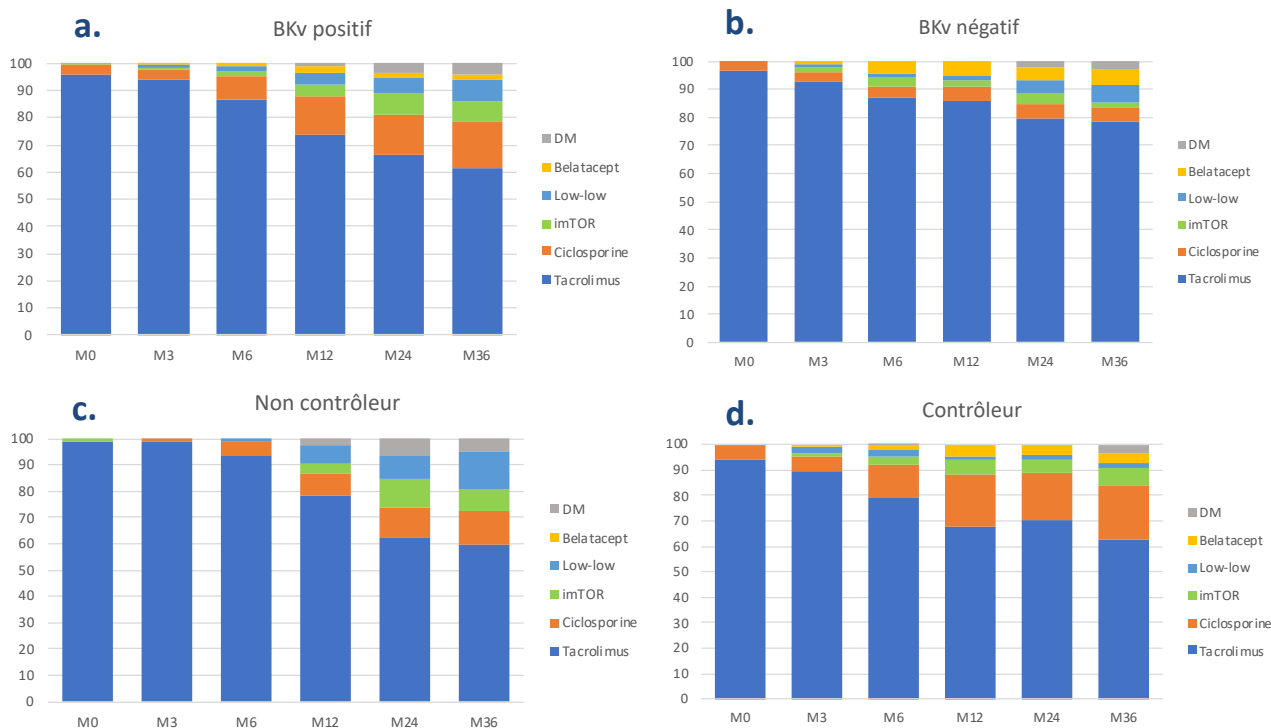


Figure 2 : Évolution du traitement immunosuppresseur au cours du suivi post greffe (mois) chez les patients BKv positifs (a), BKv négatifs (b), contrôleur (c), non contrôleur (d).
 imTOR : inhibiteur de mTOR. Low-low : association de faibles doses d'imTOR et de CNI.

	BKV+		Contrôleur		Non contrôleur		p-value
n	177		88		82		
Pas de modification	11	6,2%	8	9,1%	3	3,7%	0,21
Délai entre le diagnostic de virémie et la 1 ^e modification	22	8-52,5	19	7,8-35	28	12-91	0,007
1 ^e modification MMF/MPA (Baisse ou arrêt) (n)	110	62,1%	54	61,4%	50	61,0%	1
1 ^e modification CNI (Baisse ou arrêt) (n)	45	25,4%	20	22,7%	24	29,3%	0,383
1 ^e modification MMF/MPA + CNI (n)	11	6,2%	6	6,8%	5	6,1%	1
Baisse MMF/MPA (n)	79/165	47,9%	37/81	45,7%	37/77	48,1%	0,752
Délai baisse MMF/MPA	26	8-63	20	8-41	35	7,5-131	0,06
Arrêt MMF/MPA (n)	110/169	65,1%	47/83	56,6%	58/78	74,4%	0,02
Délai arrêt MMF/MPA	35,5	15,5-91,5	28,5	11-45,5	51	22-156	0,001
Baisse CNI (n)	117/173	67,6%	47/85	55,3%	67/81	82,7%	<0,001
Délai baisse CNI	56	22-129	30	18,5-57,8	97,5	37,2-178,2	<0,001
Arrêt CNI (n)	26/175	15,4%	11/86	14,0%	14	17,1%	0,52
Délai arrêt CNI	224	94-379	98	58-134	320	217-416,5	<0,001
Switch Ciclosporine (n)	40/173	23,1%	18/84	21,4%	22	26,8%	0,47
Délai switch Ciclosporine	114	40,8-290	44	27-98,8	252	121,5-382	<0,001

Tableau 5 : Modifications de l'immunosuppression chez les patients présentant une infection à BK virus et comparaison entre les patients contrôleur et non contrôleur.

Les délais sont des délais médians exprimés en jours avec écarts interquartiles.

- À M12, 73,4% des patients BKv positifs étaient sous tacrolimus contre 85,8% des patients BKv négatifs ($p=0,008$) et 14,2% étaient sous ciclosporine contre 5,4% des patients BKv négatifs ($p=0,01$).

À M36, la proportion des patients sous ciclosporine dans le groupe « BKv positif » augmentait à 16,7% (vs 5% dans le groupe « BKv négatif », $p<0,001$). A l'inverse, seuls 61,7% des patients BKv positifs restaient sous tacrolimus à M36 (vs 78,4%, $p=0,007$).

- On observait un peu plus de patients sous imTOR (seul ou association à de faibles doses de tacrolimus) dans le groupe « BKv positif » bien que les différences ne soient pas significatives : 15 (8,9%, $n=169$) patients BKv positifs vs 6 (4,1%, $n=148$) patients BKv négatifs à M12 ($p=0,113$) et 19 (15,8%, $n=120$) vs 9 (7,8%, $n=116$) à M36 ($p=0,07$).

b. Modalités d'immunosuppressions selon la durée de la virémie à BK virus

Si l'on s'intéresse maintenant aux sous-groupes « contrôleur » et « non contrôleur », on observait également des différences significatives dans la gestion de l'IS pouvant expliquer la difficulté de clairance virale chez les non contrôleurs. Le choix d'une baisse première de l'antiprolifératif ou du CNI ne différait pas. En revanche, le délai médian entre la 1^e PCR plasmatique BKv $>2\log$ et la 1^e baisse de l'IS (baisse et/ou suspension du MMF/MPA ou des CNI) était plus long chez les patients non contrôleurs (28 jours [12-91] vs 19 jours [7,8-35], $p=0,007$). Ce retard est également retrouvé dans le délai de modification des CNI (Tableau 5).

A terme, les antiprolifératifs ont été baissés chez la moitié des patients dans chaque groupe sans différence significative de délai. En raison du mauvais contrôle de l'infection, ils ont été suspendus chez davantage de patients du groupe « non contrôleur » (74,4% des patients vs 56,6%, $p=0,02$) et cette suspension est survenue plus tardivement que chez les contrôleurs (délai médian de 51 jours [22-156] vs 28,5 [11-45,5], $p=0,001$). A noter, qu'antérieurement au diagnostic d'infection à BKv, la dose d'antiprolifératif avait déjà été baissée chez 45 patients de chaque groupe (51,1% des patients contrôleurs et 54,9% des non contrôleurs, $p=0,738$) et que tout antiprolifératif avait été stoppé chez 5 (6,1%) patients du groupe « non contrôleur » et 7 (8%) patients du groupe « contrôleur » ($p=0,77$). La raison de cette baisse et/ou arrêt était le plus souvent une leucopénie attribuée au traitement.

On peut voir sur les figures 2c et 2d que les profils d'IS différaient également entre les groupes « contrôleurs » et « non contrôleurs » avec :

- Davantage de patients sous ciclosporine dans le groupe « contrôleur » : 17 (20,5%, n=83) patients contrôleurs sous ciclosporine à 12 mois contre 7 (8,5%) non-contrôleurs (p=0,045). Le switch du tacrolimus vers la ciclosporine était par ailleurs plus précoce dans le groupe « contrôleur » à 44 jours [27-98,8] vs 252 jours [121,5-382] du diagnostic de l'infection à BK virus (p<0,001). Ce switch plus fréquent et plus rapide pourrait donc contribuer au meilleur contrôle de l'infection.
- Davantage de patients sous bithérapie de faibles doses de tacrolimus et imTOR dans le groupe « non contrôleur » : 9 patients (14,5%, n=62) vs 1 (1,8%, n=56) à 36 mois de la greffe (p=0,02). Cette différence était probablement plutôt une conséquence de l'absence de contrôle de l'infection à BKv.

En effet, au total au cours du suivi post-greffe, des inhibiteurs de mTOR ont été introduits chez 26 (31,7%) patients « non contrôleurs » vs 19 (21,6%) patients contrôleurs (p=0,187). Les raisons du switch et/ou association avec CNI à taux résiduels bas étaient en premier lieu l'existence d'une néoplasie, puis l'évolution vers une NBKV, la néphrotoxicité des CNI ou une co-infection BKv/CMV.

En moyenne, deux modifications d'IS ont été réalisées dans chaque groupe (2,4 (0 à 5) dans le groupe « non contrôleur » vs 1,8 (0 à 4) dans le groupe « contrôleur », p<0,001).

Enfin, 4 patients du groupe « non contrôleur » ont été traités par IgIV. Il s'agissait d'un traitement « de secours » devant une virémie persistante à taux élevé (>6 log) avec NBKV à la PBG malgré un arrêt du MMF/MPA, un switch pour de la ciclosporine puis pour des imTOR, voire un arrêt de toute IS (n=2/4) sans effet sur la réplication virale. Les IgIV n'ont permis de négativer la virémie chez aucun patient mais une baisse autour de 3-4 log a été obtenue chez 3 patients sur 4.

F. Immunsation anti-HLA et rejet

Nous n'avons pas observé de différence significative en termes d'immunsation anti-HLA entre les groupes « BKv positif » et « BKv négatif » que ça soit en pré-greffe ou en post-greffe (Tableau 6). Vingt-trois (13,5%) patients infectés par le BKv et 17 (10,5%) patients BKv négatifs ($p=0,406$) ont développés des DSA *de novo* en post greffe avec davantage de DSA de classe II dans les deux groupes.

En revanche, les patients non contrôleurs étaient davantage immunisés préalablement à la greffe avec 60,3% des patients présentant des anticorps anti-HLA de classe I et/ou de classe II contre 41,2% des patients contrôleurs ($p=0,018$). Ces résultats sont sous réserve de données manquantes importantes (près de 9% des patients contrôleurs). Le retard dans la baisse de l'IS observé chez les patients non contrôleurs pourrait être liée à cette immunisation anti-HLA connue et la crainte du rejet en cas d'allègement du traitement, ce d'autant plus que 10 (14,5%) patients non contrôleurs présentaient des DSA en pré greffe (vs 3 soit 4,3% des patients contrôleurs, $p=0,077$). En post greffe, la différence d'immunsation anti-HLA n'était plus significative bien qu'un peu plus de patients non contrôleurs développent des DSA *de novo* (12 soit 14,8% vs 9 soit 10,8%, $p=0,216$).

	BKv positif	BKv négatif	p-value	Contrôleur	Non contrôleur	p-value
n	177	177		88	82	
Immunsation pré-greffe	83/164 (50,6)	85/162 (52,5)	0,741	33/80 (41,2)	47/78 (60,3)	0,018
Anti classe I	68/163 (41,7)	62/164 (37,8)	0,499	28/79 (35,4)	37/78 (47,4)	0,146
Anti classe II	42/159 (26,4)	58/162 (35,8)	0,072	25/78 (32,1)	24/75 (32)	1
DSA	13/144 (9)	13/144 (9)	1	3/69 (4,3)	10/69 (14,5)	0,077
DSA de classe I	10/144 (6,9)	9/144 (6,3)	1	3/69 (4,3)	7/69 (10,1)	0,325
DSA de classe II	3/144 (2,1)	3/144 (2,1)	1	0	3/69	0,244
Immunsation post-greffe	97/176 (55,1)	89/166 (53,6)	0,828	44 (50)	49 (58,8)	0,262
Anti classe I	76/175 (43,4)	59/166 (35,5)	0,151	36/87 (41,4)	36 (43,9)	0,592
Anti classe II	72/176 (40,9)	70/166 (42,2)	0,827	33 (37,5)	36 (43,9)	0,488
DSA <i>de novo</i>	23/170 (13,5)	17/162 (10,5)	0,406	9/83 (10,8)	12/81 (14,8)	0,216
DSA de classe I	8/172 (4,7)	3/165 (1,8)	0,22	2/83 (2,4)	4/81 (4,9)	0,44
DSA de classe II	15/173 (8,7)	14/163 (8,6)	1	7/83 (8,4)	8/81 (9,9)	0,792

Tableau 6 : Immunsation anti-HLA pré et post greffe chez les patients infectés ou non par le BK virus, contrôlant ou non l'infection.

DSA donor specific antibody. Les données entre parenthèses sont des %.

Au cours du suivi, la survenue d'un rejet était un peu plus fréquente chez les patients BKv positifs (38 soit 21,5% vs 28 soit 16,2%) sans que la différence soit significative ($p=0,221$). Il s'agissait d'un rejet du greffon rénal sauf pour un patient de chaque groupe présentant un rejet du greffon pancréatique. Dans les deux groupes, l'histologie mettait en évidence, selon les critères de Banff 2017, environ 30% de rejets cellulaires et 30% de rejets humoraux, le reste étant des rejets borderlines ou mixtes. Le traitement était similaire dans chaque groupe ($p=0,7$) : bolus de corticoïdes dans 45% des cas (rejet cellulaire, borderline ou mixte), du SAL associé aux corticoïdes chez 3 (7,9%) patients BKv+ et 1 (3,6%) patient BKv-, une combinaison d'échanges plasmatiques, IgIV et/ou Rituximab chez 12 (31,6%) patients BKv+ et 7 (25%) patients BKv-. Aucun traitement n'a été réalisé chez un quart des patients BKv négatifs présentant un rejet (borderline) et 6 (15,8%) patients BKv positifs.

Un rejet est survenu chez 20 (22,7%) patients contrôleurs (dont un rejet du greffon pancréatique) et chez 16 (19,5%) patients non contrôleurs ($p=0,608$). La moitié des rejets survenant chez le non contrôleur étaient antérieurs à l'infection à BKv contre 25% chez les contrôleurs ($p=0,691$). Il s'agissait en majorité de rejets humoraux chez les patients non contrôleurs (43,8% vs 21,1%, $p=0,159$) et de rejets borderlines chez les contrôleurs (36,8% vs 12,5%, $p=0,245$). Les traitements étaient similaires entre les deux groupes.

Parmi les patients présentant une néphropathie à BKv, un rejet du greffon rénal est survenu chez un quart d'entre eux (9 patients soit 25,7%) avec davantage de rejets cellulaires (44%) que de rejets humoraux (22%).

G. Évolution vers la néphropathie à BK virus – Facteurs de risque

Chez 35 (19,7%) patients, la virémie à BKv va conduire au développement d'une néphropathie à BKv authentifiée à la biopsie du greffon rénal dans un délai médian de 145 jours post greffe (84-440, IQR [104-210]). La NBKV semblait survenir un peu plus fréquemment chez les patients déjà greffés antérieurement (40% de greffes antérieures parmi les patients présentant une NBKV vs 24,6% des patients BKv positifs) sans que la différence soit significative ($p=0,108$) et sans que l'on retrouve davantage d'antécédent de NBKV lors de la précédente greffe (2,9% vs 2,1%). Aucune NBKV n'est survenue chez les patients greffés rein-pancréas. Les caractéristiques initiales des patients présentant une NBKV étaient par ailleurs similaires à celles des autres patients BKv positifs.

Le diagnostic de NBKV était posé 46,5 jours après la 1^e PCR BKv >2 log (délai médian, écart interquartile [24-154]). Dans 57,1% des cas, le diagnostic était fait sur une PBG de surveillance. Dans les autres cas, la PBG était réalisée pour suspicion de NBKV devant une dégradation de la fonction du greffon concomitante d'une virémie à BKv chez 11 patients (31,4%), pour suspicion initiale de rejet aigu devant une dégradation de la fonction du greffon associé à des DSA chez un patient et devant une dégradation de la fonction du greffon rénal sans DSA ni virémie à BKv connue chez 2 patients (5,7%). Enfin, le diagnostic de NBKV a été posé chez un patient retourné en dialyse lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce de transplantectomie.

Les données virologiques des patients présentant une NBKV sont représentées dans le tableau 4. En comparaison au reste des patients BKv positifs, les patients évoluant vers une NBKV présentaient une virémie précocement après la greffe (2,9 mois IQR[1,7-3,2] vs 3,4 mois [2,9-6], $p < 0,01$) avec une charge virale élevée (charge virale sanguine maximale moyenne à 5,4 log (3,3-7,8) vs 4,1log (2,3-6,6), $p < 0,01$) et prolongée (durée médiane de la virémie 17,7 mois IQR[7,1-32] vs 9,4 mois IQR[4,9-19,8], $p < 0,01$; délai médian de négativation 14,7 mois IQR[7,1-31,4] vs 8,8 mois IQR[4,7-17,6], $p < 0,01$). Ainsi, la majorité des patients évoluant vers une NBKV étaient des patients non contrôleurs ($n=22/35$ soit 66,7%). Autrement dit, il était davantage observé de NBKV chez les patients non-contrôleurs (22 soit 26,8% patients évoluant vers une NBKV) que chez les patients contrôleurs (11 patients soit 12,5%, $p=0,018$).

Le délai médian entre le diagnostic de virémie et la première baisse de l'IS était de 22 jours IQR [7,5-56,5]. Il s'agissait d'une baisse première de l'antiprolifératif dans la majorité des cas (24 patients soit 68,8%). En moyenne, trois réductions d'IS ont été réalisées chez ces patients (2 à 5). A terme, l'antiprolifératif a été stoppé chez 32 (94,1%) patients et les CNI chez 11 (31,4%) patients contre 58,2% d'arrêt de l'antiprolifératif et 10,7% d'arrêt des CNI chez le reste des patients BKv positifs ($p < 0,01$). Un switch du tacrolimus vers la ciclosporine a été effectué chez 12 patients (soit 34,3% vs 20,3% ; $p=0,126$) et vers les imTOR chez 16 patients (soit 45,7% vs 21,1% ; $p < 0,001$).

Des anticorps anti-HLA étaient présents en post-greffe chez 65,7% des patients présentant une NBKV (vs 52%, $p = 0,326$) et 6 (17,1%) patients ont développés des DSA *de novo* de classe I ($n=3$) ou II ($n=3$) en post greffe (vs 12%, $p = 0,316$). Un rejet est survenu au cours du suivi chez 9 (25,7%) patients (vs 20,4%, $p=0,650$), dont 5 rejets antérieurs à l'infection à BKv.

Si on recherche les facteurs de risques de NBKV, indépendamment des données virologiques dans un premier temps (en ne prenant pas en compte l'intensité, le délai d'apparition ni le délai de négativation de la virémie), le seul facteur associé à la survenue d'une NBKV était l'antécédent de greffe rénale (OR 2,4 IC95% [1,05-5,44] ; p=0,036). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la survenue d'une NBKV et l'incompatibilité HLA, l'immunisation anti-HLA, l'induction déplétante, des taux résiduels des dosages de CNI élevés, la présence d'une sonde JJ, l'antécédent de NBKV sur une greffe antérieure, entre autres facteurs précédemment associés au risque de NBKV étudiés.

Si on prend en compte les données virologiques dans le modèle de régression logistique, l'intensité de la charge virale était clairement associée à l'évolution vers la NBKV, seul facteur de risque retrouvé en analyse multivariée avec un risque majoré à partir de 4,1 log (Tableau 7). En cas de virémie supérieure à 6 log, le risque de NBKV était multiplié par 37,6 (IC95% [8,22-214,9] ; p<0,01). En effet, parmi les patients présentant une virémie >6log, plus des 2/3 ont évolué vers la NBKV (9/13, 69,2%). Il semblerait par ailleurs que l'apparition de la virémie au-delà du 3^e mois de greffe soit quant à elle un facteur protecteur. Le délai de négativation et la durée de la virémie n'étaient pas associés au risque de survenue de NBKV. Il n'a pas non plus été mis en évidence de lien avec le retard dans la baisse de l'IS. La survenue d'un rejet antérieur à l'infection à BKv, responsable d'une majoration de l'IS, n'était pas retenue comme facteur de risque à l'issue de l'analyse multivariée. L'utilisation de ciclosporine plutôt que de tacrolimus en traitement d'entretien n'était pas un facteur protecteur, le switch intervenant souvent une fois la NBKV diagnostiquée.

Variables	Univarié			Multivarié		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Charge virale BKv 4,1-6 log	7,69	2,19-35,1	0,003	5,26	1,84-19,1	0,004
Charge virale BKv > 6 log	59,1	8,65-546	<0,001	37,6	8,22-214,9	<0,001
Délai d'apparition virémie >3mois	0,32	0,11-0,93	0,037	0,31	0,13-0,75	0,01
Rejet préalable à l'infection à BKv	5,05	1,03-24,8	0,042	3,45	0,91-12,04	0,057
Greffe rénale antérieure	1,73	0,43-7,07	0,4			

Tableau 7 : Résultats des analyses univariées et multivariées à la recherche des facteurs de risque de néphropathie à BK virus.

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse globale prenant en compte les données virologiques.

H. Évolution de la fonction du greffon rénal au cours du suivi

a. *Selon l'existence d'une infection à BK virus ou non*

Le taux de retour en dialyse était similaire entre les groupes « BKv positif » (18,1%, n=32) et « BKv négatif » (15,3%, n=27 ; p=0,57) (Tableau 8). L'analyse des causes de retour en dialyse a montré que les greffons rénaux de 8 (4,5%) patients du groupe « BKv négatif » n'ont jamais démarré (30% des causes de retour en dialyse dans ce groupe). La non fonction primaire du greffon rénal chez ces patients induisait un biais important dans l'analyse du suivi et de la survie. Nous avons donc décidé d'exclure ces patients, ainsi que les cas BKv positifs qui leur étaient appariés, des analyses de suivi et de survie comparant les groupes « BKv positifs » et « BKv négatifs ». Ainsi, après exclusion (n=338), 28 (16,6%) patients BKv positifs ont débuté la dialyse au cours du suivi contre 19 (11,2%) patients BKv négatifs (p=0,208). Le retour en dialyse était plus précoce (28 mois [24-73]) chez les patients BKv positifs sans que la différence soit significative (vs 38 mois [11-73], p=0,805). Dans chaque groupe, la principale cause de retour en dialyse était la dysfonction chronique du greffon (32,1% des causes de retour en dialyse chez les BKv positifs et 42,1% chez les BKv négatifs, p=0,546). La perte du greffon rénal était d'origine immunologique dans les suites d'un rejet aigu ou d'un rejet chronique humoral actif chez 7 (25%) patients BKv positifs et 4 (21,1%) patients BKv négatifs (p=1). Enfin, 4 (21,1%) patients BKv négatifs ont perdu leur greffon des suites d'un problème vasculaire (thrombose ou sténose) ou urologique (cause de retour en dialyse non retrouvée chez les patients BKv positifs, p=0,022).

L'infection à BKv a été responsable de la perte du greffon rénal chez 5 (2,8%) patients. Néanmoins, elle ne semble pas induire de dégradation significative de la fonction du greffon rénal puisqu'au dernier suivi, les DFG estimés par la formule MDRD étaient similaires entre les deux groupes à 42/min/1,73m² en moyenne. L'évolution du DFG au cours du temps dans chaque groupe est représentée sur la figure 3a, sans différence significative entre les deux groupes au cours du suivi. Les courbes de survie du greffon rénal (censure des décès avec greffon fonctionnel – Figure 3b) et de survie du patient et du greffon (Annexe III a) ne différaient pas significativement. La survie du greffon, estimée par le retour en dialyse, était de 83,4% dans le groupe « BKv positif » et 88,8% dans le groupe « BKv négatif » (p=0,208) pour une durée médiane de suivi de 4 ans.

	BKv+		BKv-		p	Contrôleur		Non contrôleur		p	NBKV		Pas de NBKV		p
n	177		177			88		82			35		142		
Durée du suivi (mois)	47,9	24-72	38,8	24-67	0,29	48,2	24-73	48	36-71	0,18	32	30-55	48	32-73	0,01
Retour en dialyse	32	18,1%	27	15,3%	0,57	18	20,5%	11	13,4%	0,31	11	31,4%	21	14,8%	0,04
Délai retour en dialyse (jours)	27,7	15-59	11,4	1-46	0,12	21,3	13-61	56	32-71	0,03	22	14-43	29,5	15-74	0,26
Cause retour en dialyse															
Immunologique	9	27,3%	4	14,8%	0,244	3	16,7%	5	45,5%	0,09	5	45,0%	5	23,8%	0,25
Récidive maladie	6	18,2%	1	3,7%	0,082	4	22,2%	1	9,1%	0,364	0	0,0%	6	28,6%	0,07
BKv	5	15,2%	NA	NA	NA	2	11,1%	2	18,2%	0,592	4	36,0%	1	4,8%	0,04
Infection	2	6,1%	1	3,7%	0,677	2	11,1%	0	0,0%	0,252	1	9,0%	1	4,8%	1
Problème mécanique	0	0,0%	4	14,8%	0,022	0	0,0%	0	0,0%	1	0	0,0%	0	0,0%	1
Dysfonction chronique	9	27,3%	8	29,6%	0,84	6	33,3%	3	27,3%	0,732	1	9,0%	7	33,3%	0,21
Non démarrage	0	0,0%	8	29,6%	<0,001	0	0,0%	0	0,0%	1	0	0,0%	0	0,0%	1
Autres	2	6,1%	1	3,7%	0,677	1	5,6%	0	0,0%	0,426	0	0,0%	1	4,8%	1
Décès	24	13,6%	33	18,6%	0,191	14	15,9%	9	11,0%	0,347	4	11,4%	20	14,1%	0,89
Décès avec greffon fonctionnel	18	10,2%	26	14,7%	0,198	10	11,4%	7	8,5%	0,539	1	2,9%	17	12,0%	0,2
NBKV	35	19,8%	NA	NA	NA	11	12,5%	22	26,8%	0,018	NA	NA	NA	NA	
Rejet*	38	21,5%	28/169	16,6%	0,275	20	22,7%	16	19,5%	0,608	9	25,7%	29	20,4%	0,65
Clairance MDRD dernier suivi	41,7	8,7-98	41,2	10-108	0,728	41,6	10-97	43	8,7-98	0,595	29	8,7-65	44,9	10-98	<0,001

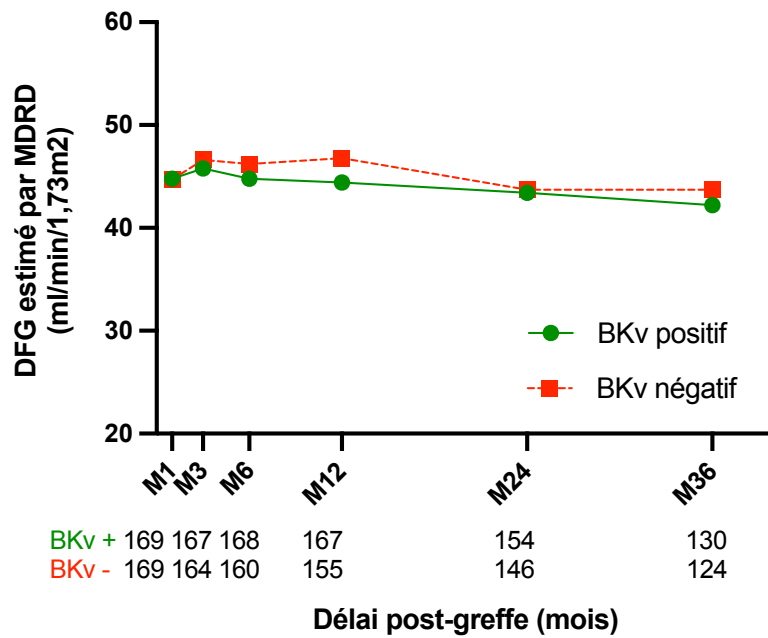
Tableau 8 : Devenir des patients BKv positifs vs BK négatifs, contrôleurs vs non contrôleurs, présentant une néphropathie à BK virus ou non.

Problème mécanique : problème d'ordre vasculaire (thrombose ou sténose vaisseaux du greffon) ou urologique.

* Rejet : dont 1 rejet greffon pancréatique dans chaque groupe « BKv positif » (patient contrôleur, sans néphropathie à BKv) et « BKv négatif ».

Dans le groupe « BKv positif », 16 (42%) rejets étaient antérieurs à l'infection à BKv. Les 22 (58%) rejets postérieurs à l'infection à BKv survenaient dans un délai médian de 12 mois [3-40].

a.



b.

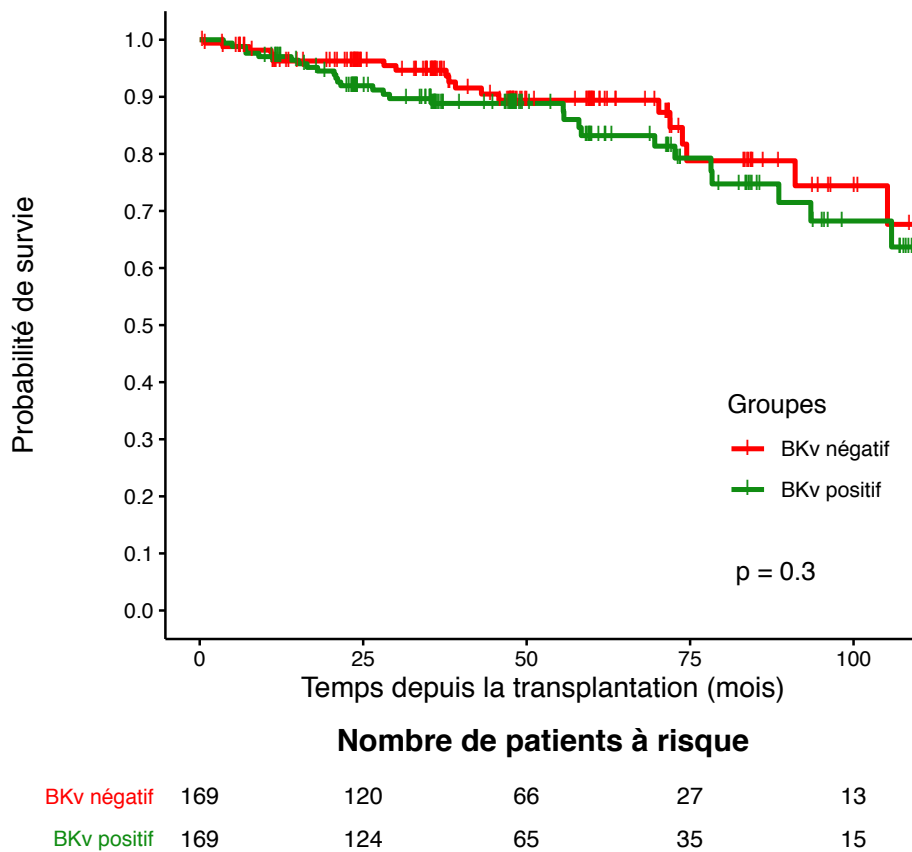


Figure 3 : Évolution de la fonction du greffon rénal au cours du suivi post greffe chez les patients présentant une infection à BK virus et chez les témoins.

a. Évolution du débit de filtration glomérulaire Dans les 2 groupes, en cas de dialyse, le DFG a été arbitrairement fixé à 10ml/min/1,73m². Afin de ne pas défavoriser le groupe contrôle BKv négatif, les patients BKv négatifs dont le greffon n'a pas démarré (n=8) ont été exclus ainsi que leurs cas appariés. Les données manquantes sont liées à une absence de suivi ponctuel, aux perdus de vue et aux décès.

b. Courbe de Kaplan-Meier évaluant la survie du greffon rénal (censure des décès avec greffon fonctionnel) : pas d'impact de l'infection à BKv sur la survie du greffon. La survie du greffon correspond au délai entre la greffe et le retour en dialyse.

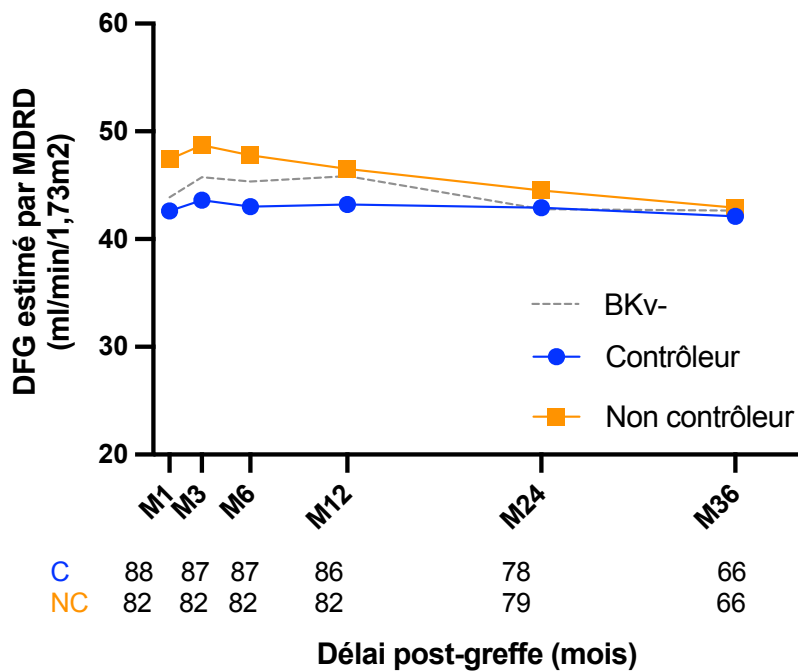
b. Selon le contrôle et l'intensité de la virémie à BK virus

L'absence de contrôle de l'infection telle que nous l'avons définie par la persistance d'une virémie pendant plus de 12 mois ne semblait pas grever le pronostic du greffon rénal. En effet, les DFG estimés par la formule MDRD au dernier suivi ne différaient pas significativement : 41,6ml/min/1,73m² pour les patients contrôleurs et 43ml/min/1,73m² pour les patients non-contrôleurs (p=0,595). L'évolution du DFG au cours du temps était également similaire entre les deux groupes sans différence par rapport au patient ne présentant pas d'infection à BKv (Figure 4a).

Un peu plus de patients contrôleurs (18 soit 20,5%) sont retournés en dialyse (vs 11 soit 13,4%), sans que la différence soit significative (p=0,31). Deux patients de chaque groupe ont perdu leur greffon des suites de l'infection à BKv. Dans le groupe « non-contrôleur », la principale cause de retour en dialyse était liée à la survenue d'un rejet (5 patients soit 45,5% des retours en dialyse) : en lien avec l'arrêt du traitement immunosuppresseur pour 2/5 et dans les suites d'un rejet humoral chronique probablement lié à la baisse de l'IS chez 2 autres patients. La dysfonction chronique du greffon rénal, sans diagnostic histologique précis, était la deuxième cause de retour en dialyse (33% des retours en dialyse chez les contrôleurs et 27% chez les non contrôleurs). La virémie prolongée au-delà de 12 mois n'entraînait pas de différence significative en termes de survie du greffon rénal (Figure 5a) et/ou du patient (Annexe IIIb).

L'intensité de la virémie semblait quant à elle corrélée à la fonction du greffon (Figure 4b) puisque la clairance de la créatinine estimée par MDRD au dernier suivi était plus basse chez les patients présentant une charge virale plasmatique >6 log à 26,4ml/min/1,73m² (8,7-57,7) contre 38,8ml/min/1,73m² (10-87,8) chez les patients présentant une charge virale entre 4,1 et 6 log (p=0,015). Les patients présentant une charge virale ≤4 log avaient quant à eux une bien meilleure fonction rénale avec un DFG estimé à 48,2ml/min/1,73m² (10-96,8) (p<0,001 en comparaison aux patients avec une charge virale entre 4,1 et 6log, et p=0,01 en comparaison aux patients BKv négatifs ayant une clairance à 42ml/min/1,73m² au dernier suivi). En revanche, comme le montre la figure 5b, la comparaison de la survie du greffon rénal, estimée par le retour en dialyse, entre les 3 groupes (≤4log, 4,1-6log et >6log) n'était pas statistiquement significative (p=0,64).

a.



b.

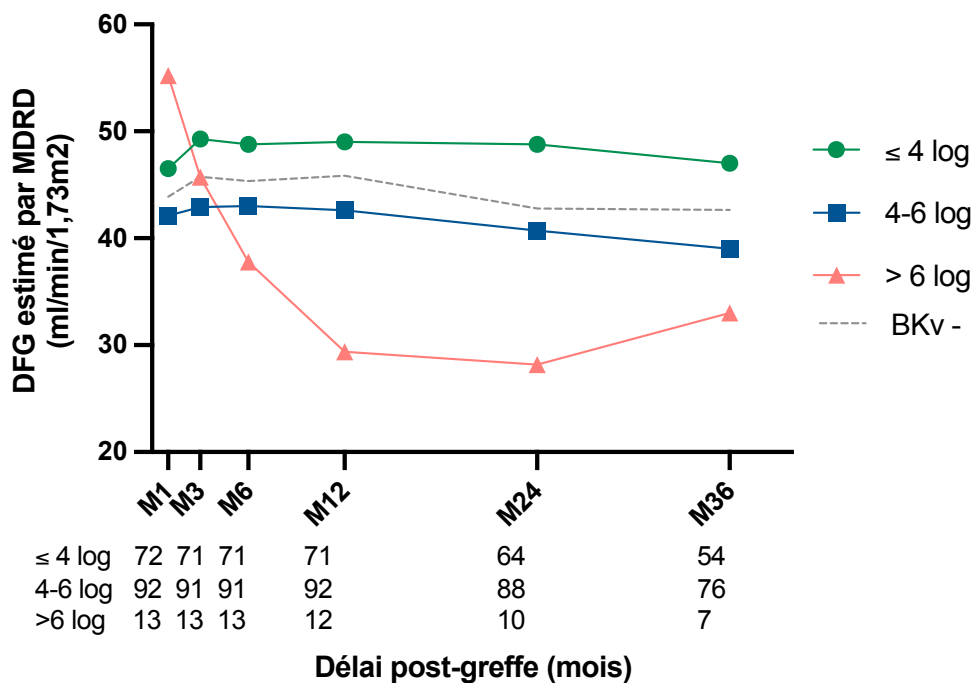


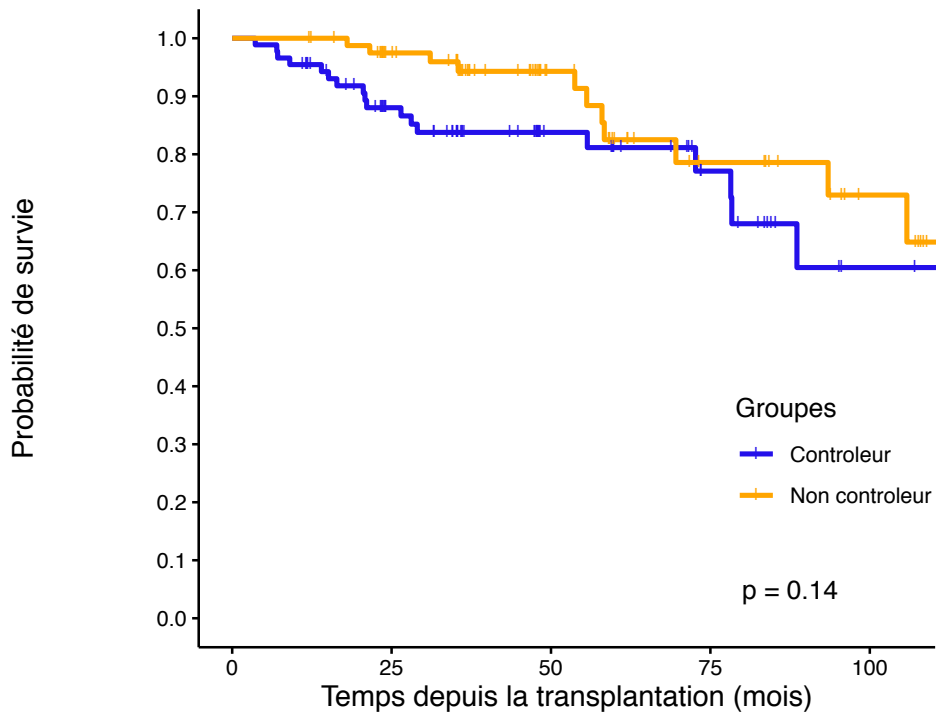
Figure 4 : Évolution du débit de filtration glomérulaire au cours du suivi post greffe selon la durée et l'intensité de la virémie à BK virus.

Dans tous les groupes, en cas de dialyse, le DFG a été arbitrairement fixé à 10ml/min/1,73m². Les données manquantes sont liées à une absence de suivi ponctuel, aux perdus de vus et aux décès.

a. Comparaison patients contrôleurs ou non : Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence au cours du suivi.

b. Comparaison selon l'intensité de la virémie : le seuil de 4 log est celui au-dessus duquel la NBKV est considérée comme « présomptive », au-delà de 6log la virémie est considérée comme très élevée.

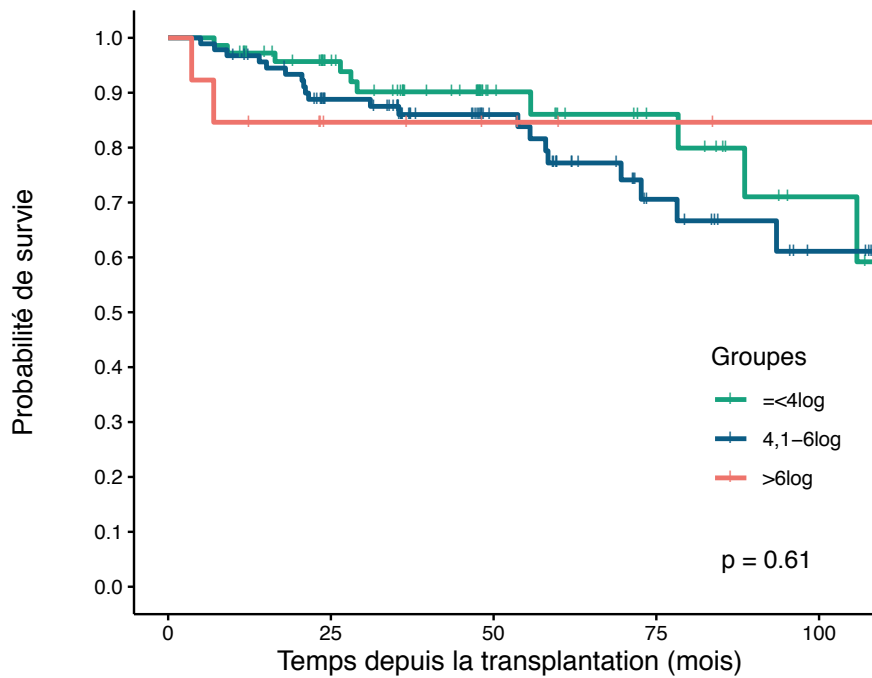
a.



Nombre de patients à risque

Controleur	88	62	32	17	6
Non controleur	82	66	33	18	9

b.



Nombre de patients à risque

<=4log	72	54	23	14	6
4,1-6log	92	69	39	18	7
>6log	13	7	5	3	2

Figure 5 : Estimation selon Kaplan-Meier de la survie du greffon rénal en fonction de la durée (a) et de l'intensité de la virémie à BK virus (b).

La survie du greffon, censurée pour les décès avec un greffon fonctionnel, correspond au délai entre la greffe et le retour en dialyse.

c. En cas de néphropathie à BK virus

La présence d'une néphropathie à BK virus était de mauvais pronostic avec 11 (31,4%) patients retournant en dialyse (vs 21 (14,8%) patients virémiques sans NBKV, $p=0,011$). Les causes principales de retour en dialyse étaient le rejet (45,5%) et la NBKV en elle-même (36%). Les délais de retour en dialyse étaient quant à eux similaires. Le DFG estimé au dernier suivi était de 29,1mL/min/1,73m² en cas de NBKV vs 44,9mL/min/1,73m² en absence de NBKV ($p<0,001$). La dégradation de la fonction du greffon était précoce dès le 3^e mois avec un probable retard au diagnostic histologique fait entre 4-5 mois (délai médian de 145 jours post greffe) (Figure 6a).

Comme nous le montre la comparaison par le test du Log-rank des courbes de survie représentées en figure 6b, la survie du greffon rénal était moins bonne chez les patients présentant une NBKV ($p=0,0021$). En revanche, la NBKV n'impactait pas la survie globale du patient et du greffon (Annexe III d).

I. Facteurs pronostiques de la survie du greffon rénal

Nous avons cherché à préciser quels étaient les facteurs déterminant la perte du greffon rénal. En analyse univariée sur l'ensemble de la cohorte (à l'exclusion des paires avec patients dont le greffon n'a pas démarré, soit $n=338$, 169 patients BKv positifs et 169 patients BKv négatifs), les survenues d'un rejet du greffon rénal ou d'une néphropathie à BKv étaient fortement associées au risque de retour en dialyse avec des risques relatifs respectifs de 5,3 ($p<0,001$) et 2,6 ($p=0,013$). La virémie à BK virus en elle-même n'impactait pas négativement la survie du greffon (HR 1,4 IC95% 0,8-2,4 ; $p = 0,3$). La reprise retardée de la fonction du greffon semblait être un élément de mauvais pronostic avec un risque relatif à 1,7 mais peu significatif (IC95% 1-3,2 ; $p=0,063$). De même le donneur à critères élargis serait protecteur mais avec une significativité modeste (Tableau 9). Seuls les résultats considérés comme significatifs en analyse univariée ($p<0,2$) sont présentés. Les incompatibilités HLA, la durée de l'ischémie froide, la survenue d'une infection à CMV, l'âge ou le sexe du donneur, un antécédent de diabète n'étaient pas significativement associés à la survie du greffon.

Variables	Univarié			Multivarié		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Rejet du greffon rénal	5,3	3-9,5	<0,001	5,03	2,8-9	<0,001
Néphropathie à BK virus	2,6	1,2-5,7	0,013	3,0	1,4-6,6	0,006
Reprise retardée de la fonction du greffon	1,7	1-3,2	0,063	1,61	0,9-2,9	0,123
Donneur à critères élargis	0,61	0,3-1,1	0,11	0,68	0,4-1,3	0,227

Tableau 9 : Analyse de survie du greffon rénal dans l'ensemble de la cohorte par modèle de régression logistique de Cox.

HR : hazard ratio, IC95% intervalle de confiance à 95%.

En analyse multivariée, seuls le rejet et la néphropathie à BKv étaient significativement associés à la survie du greffon rénal. La survenue d'un rejet multipliait ainsi par 5 le risque de retour en dialyse (IC95% 2,3-6,8 ; $p < 0,001$) et celle d'une néphropathie à BKv par 3 (IC95% 1,4-6,6 ; $p = 0,006$). La survie selon la présence d'un rejet ou non est représentée en figure 7.

Afin d'étudier l'impact de la sévérité de l'infection à BKv nous avons également conduit une analyse de survie sur le sous-groupe « BKv positif ». Le délai d'apparition de la virémie à BKv, l'intensité et la durée de la virémie n'impactaient pas la survie du greffon rénal en analyse univariée ($p \geq 0,2$). Là encore, le rejet et la néphropathie à BKv étaient des facteurs péjoratifs (Tableau 10).

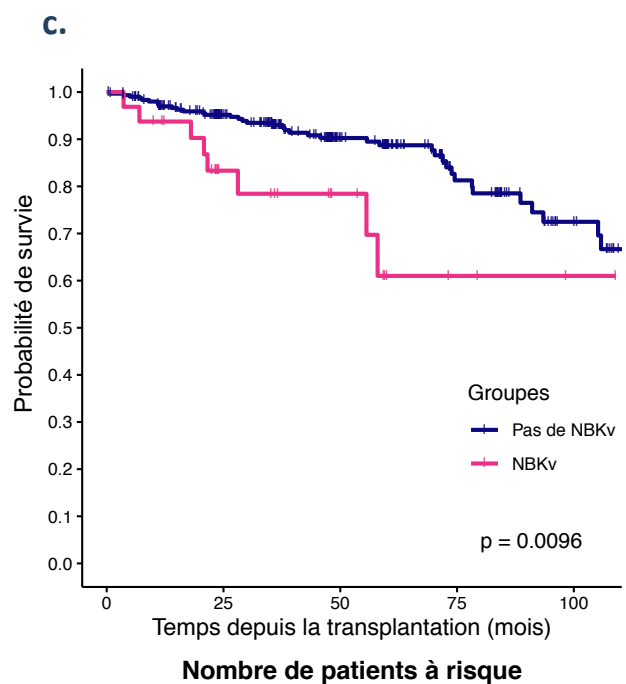
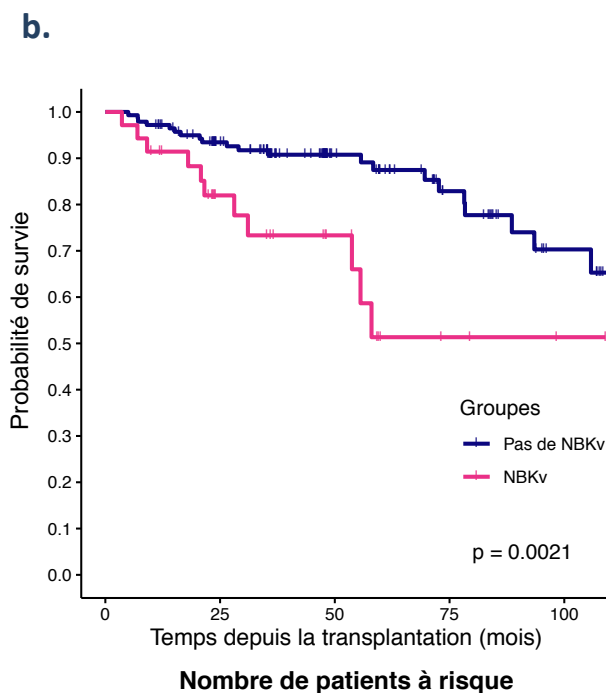
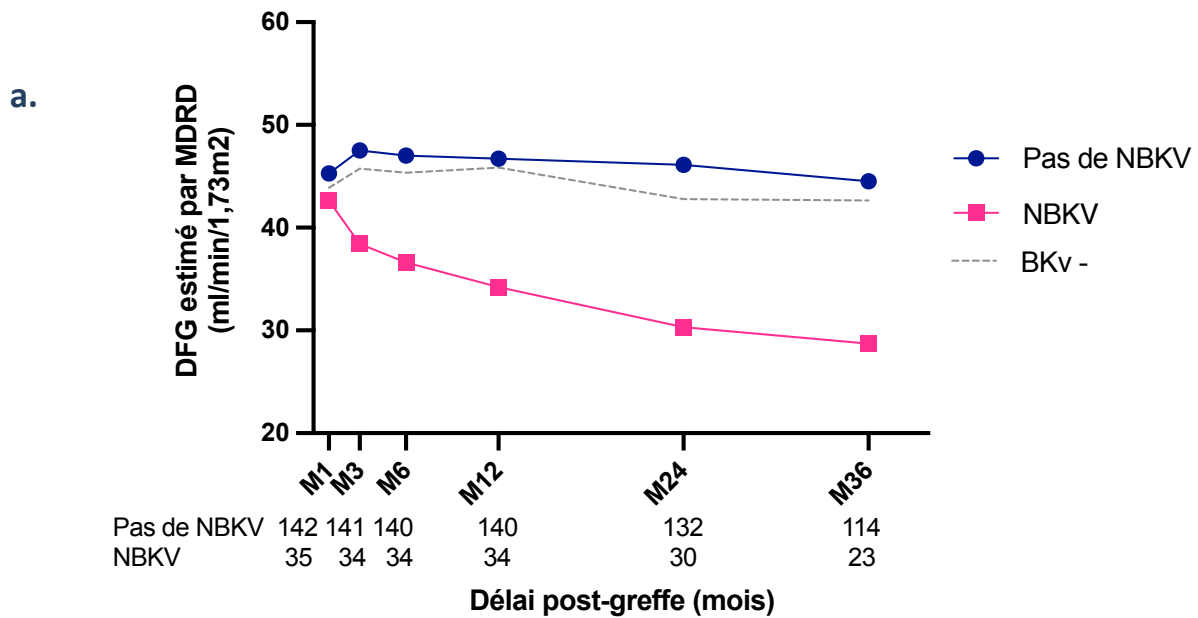
Variables	Univarié			Multivarié		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Rejet greffon rénal	5,9	2,9-12	<0,001	5,61	2,76-11,42	<0,001
Néphropathie à BK virus	3	1,4-6,3	0,003	3,41	1,58-7,37	0,002
Sexe masculin receveur	0,53	0,27-1,1	0,073	0,55	0,27-1,12	0,099

Tableau 10 : Analyse de survie du greffon rénal chez les patients infectés par le BK virus par modèle de régression logistique de Cox.

HR : hazard ratio, IC95% intervalle de confiance à 95%.

J. Survie du patient

Au cours du suivi, 57 (16%) décès sont survenus : 24 dans le groupe « BKv positif » (13,5%) et 33 dans le groupe « BKv négatif » (18,6%) ($p = 0,191$). Les causes de décès étaient néoplasiques ($n = 15$), infectieuses ($n = 10$), cardiovasculaires ($n = 7$), péri-opératoires ($n = 2$), respiratoires ($n = 1$), suicide ($n = 1$) et indéterminées ($n = 21$).

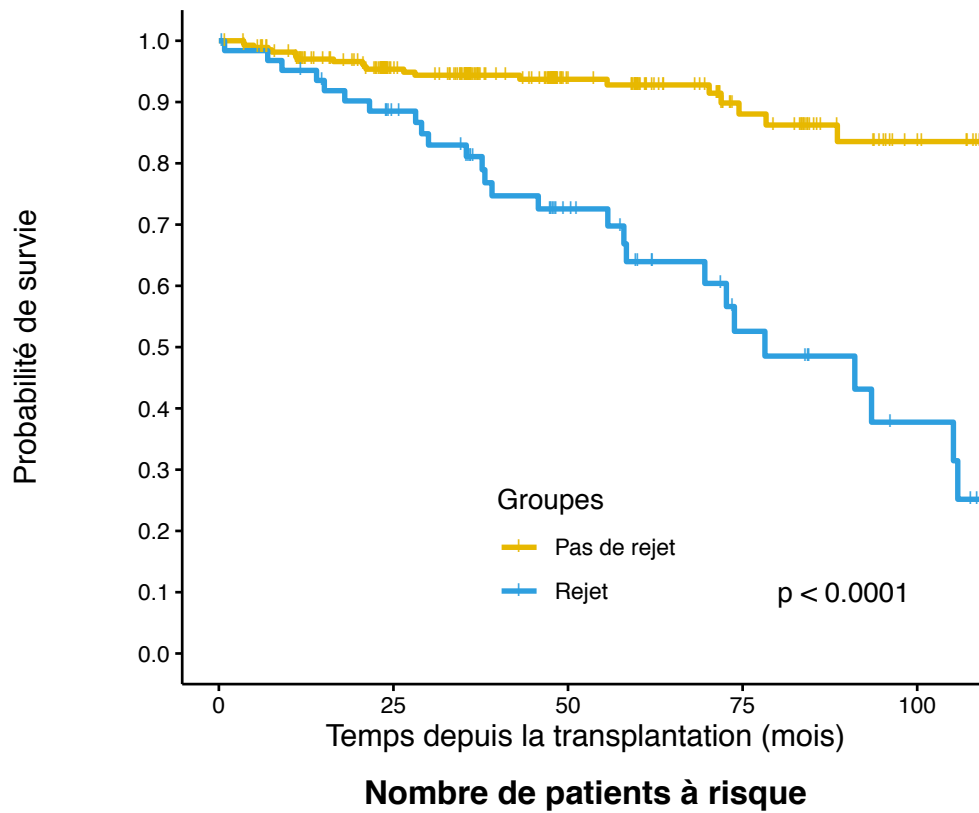


Pas de NBKv	142	111	56	32	14	Pas de NBKv	306	227	121	59	27
NBKv	35	19	11	3	1	NBKv	32	17	10	3	1

Figure 6 : Évolution de la fonction du greffon rénal au cours du suivi post greffe chez les patients présentant une néphropathie à BK virus.

a. Évolution du débit filtration glomérulaire Dans les 2 groupes, en cas de dialyse, le DFG a été arbitrairement fixé à 10ml/min/1,73m². Les données manquantes sont liées à une absence de suivi ponctuel, aux perdus de vus et aux décès.

b. et c. Estimation de Kaplan-Meier de la survie du greffon rénal : impact de la néphropathie à BKv sur la survie du greffon. La survie du greffon, censurée pour les décès avec un greffon fonctionnel, correspond au délagi entre la greffe et le retour en dialyse. b. Survie dans le groupe « BKv positif » uniquement. c. Survie sur l'ensemble de la cohorte.



		Nombre de patients à risque				
		0	25	50	75	100
Pas de rejet	275	195	103	49	22	
Rejet	63	49	28	13	6	

Figure 7 : Estimation selon Kaplan-Meier de la survie du greffon rénal en cas de survenue d'un rejet au cours du suivi.

La survie du greffon, censurée des décès avec un greffon fonctionnel, correspond au délai entre la greffe et le retour en dialyse.

4. Discussion

Notre étude dresse un tableau complet des facteurs de risques, de la prise en charge, de l'évolution et des conséquences de l'infection à BKv chez le greffé rénal et réno pancréatique en pratique clinique. Nous avons ainsi pu mettre en évidence (i) une virémie prolongée au-delà de 1 an chez près de 50% des patients semblant être due à un retard dans la réduction de l'IS mais sans impact sur la fonction et la survie du greffon rénal. (ii) L'exposition prolongée aux corticoïdes (≥ 3 mois), la séropositivité du donneur vis à vis du CMV et le groupe sanguin B semblent associés au risque d'infection à BKv. (iii) Une virémie précoce (<3 mois) et élevée (>4 log) est associée au risque d'évolution vers la NBKV survenant chez plus de 2% des patients greffés rénaux. (iv) La NBKV est responsable d'une altération de la survie du greffon, (v) tout comme le rejet survenant chez 20% des patients (sans différence de fréquence par rapport aux patients BKv négatifs).

L'incidence de la virémie à BKv (9,7%) et le délai de survenue en post greffe (3,3 mois [2,8-5,9]) étaient similaires dans notre centre à ceux retrouvés dans la littérature (2,5,6,8–10). En revanche, la virémie semble plus prolongée (autour de 10 mois) que dans la littérature où la durée médiane de virémie est autour de 140 jours soit 4-5 mois (9,20). Eldafawy *et al.* qualifiaient la virémie de persistante lorsqu'elle durait plus de 3 mois et retrouvaient chez ces patients une durée médiane de virémie plus proche de la nôtre à 6 ou 9 mois selon son intensité (19). Les pics de charge virale sanguine autour de 4,5 log dans les différentes études étaient similaires à celui retrouvé dans notre population, la sévérité de la virémie n'était donc probablement pas responsable de son caractère prolongé. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer des virémies plus courtes dans la littérature que dans notre étude : une part moins importante d'induction par SAL (20-30% (9,19) vs 65% dans notre étude), un screening à la recherche du BKv plus fréquent (toutes les deux semaines) dans certaines études (9) permettant une baisse plus rapide de l'IS, l'utilisation de thérapeutiques adjuvantes telles que des fluoroquinolones ou du leflunomide bien que leur efficacité ne soit pas formellement prouvée (19) ou encore une baisse plus rapide de l'IS dès qu'une PCR virale sanguine était positive (20). Un retard dans la baisse de l'IS dans le groupe présentant une virémie prolongée a en effet été retrouvé dans notre étude. Une immunisation anti-HLA pré greffe plus fréquente (60% des patients présentant une virémie prolongée avaient des

anticorps anti-HLA et 14,5% présentaient des DSA) pourrait expliquer la réticence des cliniciens à baisser le traitement immunosuppresseur chez ces patients. Par ailleurs, l'absence de différence évidente entre les groupes « contrôleurs » et « non contrôleurs » au moment de la greffe, notamment dans le traitement immunosuppresseur initial, et le délai d'apparition de la virémie similaire suggèrent que le ou les facteurs en cause dans le caractère prolongé de la virémie interviennent une fois l'infection déclarée. Le retard dans la baisse de l'IS peut donc être responsable de la virémie prolongée sans que celle-ci soit par ailleurs responsable d'un pronostic rénal défavorable. Ces résultats sont confortés par une observation similaire de Devresse *et al.* montrant un raccourcissement de la virémie lors d'une baisse rapide de l'IS par palier de 15 jours au lieu de 1 mois (21). Ils ne retrouvaient pas non plus de différence de survie du greffon rénal mais une meilleure fonction rénale en cas de baisse rapide chez les patients présentant une NBKV. Ainsi, il peut être bénéfique de recommander une baisse rapide (tous les 15 jours) de l'IS dès la 1^e PCR positive chez les patients présentant d'emblée une NBKV ou en cas de virémie élevée (>4log et à fortiori >6log) afin d'éviter la progression vers la NBKV. Chez les patients présentant un risque immunologique important, on peut proposer un remplacement du MMF/MPA par un imTOR associé à de faibles doses de CNI plutôt qu'une monothérapie de CNI. Cette stratégie semble en effet efficace pour contrôler l'infection à BKv sans induire davantage de rejet (14,22). Par ailleurs, un switch vers de la ciclosporine était réalisé chez près d'un quart des patients. Il semblerait que les patients présentant une virémie prolongée étaient davantage sous tacrolimus et que lorsqu'un switch pour de la ciclosporine était réalisé, il intervenait plus tardivement pouvant suggérer un rôle de la ciclosporine dans la clairance virale. Cependant, comme nous l'avons vu, les résultats de la littérature sont contradictoires à ce sujet et la place de la ciclosporine, bien que largement utilisée, reste encore à déterminer (5,8,16).

Nous avons cherché à mettre en évidence les facteurs de risques d'apparition d'une virémie à BKv en s'affranchissant, grâce à l'appariement, de certains facteurs connus pour favoriser la survenue d'une infection à BKv notamment l'induction par SAL, l'âge et le sexe du receveur, le type de donneur décédé ou vivant et l'antécédent de greffe antérieure. Nous n'avons donc pas pu confirmer ou non l'association de ces facteurs avec la survenue d'une virémie à BKv dans notre cohorte. L'appariement sur la date de la transplantation a permis de prendre en compte les modifications des protocoles d'IS à partir de 2015 consistant

essentiellement en une induction par davantage de SAL mais à dose réduite et une réduction de l'utilisation des corticoïdes en entretien. Un des facteurs de risque de virémie à BKv mis en évidence est en effet l'exposition prolongée d'au moins 3 mois aux corticostéroïdes en traitement d'entretien. Cette association avait déjà été démontrée à plusieurs reprises (5,23,24) notamment par Dadhania *et al.*(23) qui avaient comparé un arrêt précoce de la corticothérapie à J5 vs une poursuite jusqu'à 3 mois. Hirsch *et al.* (5) avaient également identifié une exposition plus importante aux corticoïdes au cours des 3 premiers mois post greffe comme un facteur indépendant de virémie élevée (>4log) pouvant expliquer la réplication précoce du BKv. Outre l'effet immunosuppresseur des corticoïdes, il semblerait qu'ils participent également à la réplication du BKv via des éléments de réponse aux glucocorticoïdes présents dans la région non codante de contrôle de l'ADN viral et responsables d'une majoration de l'expression virale *in vitro* sous l'action de corticoïdes (25,26). En absence de thérapeutique efficace contre le BKv, la prévention de la réplication est primordiale et aux vues de ces données, la corticothérapie d'entretien doit être évitée au maximum.

Nous mettons également en évidence une association entre donneur séropositif vis à vis du CMV et la virémie à BKv. Les interactions entre CMV et BKv chez le transplanté rénal sont mal élucidées avec des études aux résultats contradictoires (19,27,28). Certains auteurs suggèrent un rôle prédisposant du valganciclovir utilisé en prévention de l'infection à CMV sur l'infection à BKv (29). Cependant nos groupes étaient appariés sur l'utilisation d'une prophylaxie anti CMV rendant l'imputabilité du valganciclovir peu probable. Puisque la survenue d'une infection à CMV conduit elle aussi à une baisse de l'IS, nous avons exclu les patients présentant une infection à CMV du groupe contrôle pour ne pas induire de biais dans l'étude de l'impact du traitement immunosuppresseur sur l'infection à BKv. L'exclusion de ces patients a ainsi pu modifier le profil de séroprévalence du groupe contrôle. Enfin, une séropositivité du CMV plus importante chez les donneurs de patients développant par la suite une infection à BKv est peut-être simplement le reflet d'une séropositivité également plus importante vis à vis du BKv chez le donneur, à l'origine de la majoration du risque de virémie à BKv chez le receveur (30). Les données sérologiques vis à vis du BKv au moment de la greffe n'étaient malheureusement pas disponibles ni chez le donneur ni chez le receveur. Nous n'avons par ailleurs pas mis en évidence d'association entre la survenue d'une néphropathie à BKv et celle d'une infection à CMV retrouvée chez 25 (14%) patients BKv positifs, dont 64% de primo-infections.

Enfin, nous mettons en évidence une association entre groupe sanguin B et infection à BKv. L'association était plus importante avec le groupe sanguin du donneur que du receveur mais ces deux facteurs sont fortement liés. A notre connaissance aucune association de ce type n'a été décrite jusqu'à maintenant pour le BKv bien qu'un rôle des groupes sanguins ABO dans certaines infections, notamment virales, soit connu (Rotavirus, West Nile Virus, SarsCov...) (31). Très récemment une étude d'association pangénomique a trouvé un lien entre la séro réactivité au BKv et un polymorphisme du gène *FUT2* codant pour une enzyme exprimée au niveau des muqueuses (dont l'épithélium urinaire) et responsable de la sécrétion des antigènes ABH. Les mécanismes sous-jacents à cette association sont néanmoins encore méconnus. Le lien entre groupe sanguin ABO et infection à BKv mérite donc d'être exploré et des analyses fondamentales sont nécessaires avant de pouvoir conclure formellement à une réelle association.

Comme déjà décrit à plusieurs reprises (9,19,32), la survie du greffon rénal était la même chez les patients présentant ou non une infection à BKv, témoin que la stratégie préemptive de réduction de l'IS est efficace pour prévenir la dégradation de la fonction du greffon. La survie du greffon rénal n'est pas non plus impactée par la durée ou l'intensité de la virémie si celle-ci ne conduit pas à une NBKV. En effet, nous retrouvons que seule la survenue d'une NBKV est responsable d'une altération de la survie du greffon à 69% (vs 82% chez les patients BKv positifs sans NBKV et 89% chez les patients BKv négatifs). Il semblerait néanmoins que l'intensité de la virémie, sans impacter la survie du greffon, soit responsable d'une altération de la fonction rénale en termes de DFG. Cette dégradation de la fonction du greffon rénal est cohérente avec les résultats de Reischig *et al.* et Nankivell *et al.* qui ont montré qu'une virémie importante, surtout si elle est persistante, induit une nécrose tubulaire associée à une fibrose interstitielle et atrophie tubulaire progressive sévère et irréversible altérant la fonction du greffon et conduisant à terme à sa perte (32,33). Par ailleurs, en analyse multivariée, le principal facteur de risque d'évolution vers la NBKV était une virémie élevée (>4 log soit le seuil de NBKV dite « présomptive » (1)) et précoce. L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'une vigilance accrue soit apportée en cas de virémie élevée avec surveillance rapprochée de la fonction du greffon rénal et réduction précoce de l'IS avant que dégradation de la fonction rénale traduisant déjà des lésions histologiques avancées.

Les deux facteurs de risque de perte du greffon que nous retrouvions étaient la NBKV et la survenue d'un rejet posant le problème de la balance bénéfique/risque de la baisse de l'IS. Parajuli *et al.* ont comparé le devenir du greffon rénal dans les suites de ces deux pathologies. Il semblerait que la NBKV soit au moins aussi délétère que le rejet avec une altération initiale plus importante de la fonction rénale en cas de NBKV mais aucune différence en termes de survie du greffon à 5 ans (34). Ils observent par ailleurs 8% de rejet faisant suite à la NBKV et 3% de NBKV faisant suite au rejet. Ces deux pathologies sont donc fortement liées l'une prédisposant l'autre (19,35). Cependant, dans notre étude nous n'avons pas observé davantage de rejets chez les patients présentant une virémie à BKv (20%) ou une NBKV (25%) que chez les patients non infectés (16%). De plus, la survenue d'un rejet antérieur à la NBKV, qui semblait en être un facteur de risque en analyse univariée, n'était plus significatif en analyse multivariée. Enfin, contrairement à plusieurs publications récentes (20,36–38), nous n'avons pas mis en évidence davantage de DSA *de novo* chez les patients présentant une infection à BKv ou une NBKV par rapport aux patients BKv négatifs (13,5% et 17% vs 10,5%, $p=0,406$ et $0,257$ respectivement). L'infection à BKv et la réduction de l'IS induite ne semblent donc pas responsables d'une majoration du risque immunologique dans notre cohorte.

Une des forces de notre travail est l'exhaustivité de l'étude des patients présentant une infection à BKv sur une longue période (10 ans) avec une cohorte conséquente. D'autre part, contrairement à d'autres études, l'absence d'utilisation de thérapeutiques adjuvantes (en dehors des IgIV utilisées chez un nombre très limité de patients) permet d'analyser l'efficacité de la seule baisse de l'IS sur l'évolution de l'infection et de la fonction du greffon. Enfin, l'intérêt de notre travail réside également dans les retombées cliniques découlant de l'analyse des pratiques, et notamment celles de gestion de l'IS, permettant l'actualisation des protocoles de service afin d'améliorer encore le pronostic de l'infection à BKv dans notre centre.

Notre étude présente également un certain nombre de limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective avec des données manquantes inhérentes à ce type d'étude. La principale limite vient par ailleurs d'un biais d'inclusion devant la non fonction primaire du greffon chez 8 (4,5%) patients du groupe contrôle chez qui l'analyse de la survenue d'une infection à BKv et celle de la survie du greffon ne sont pas réalisables. L'analyse des facteurs de risque d'infection à BKv est impactée car il n'est pas exclu qu'en cas de démarrage du

greffon rénal ces patients aient pu développer une infection à BKv partageant alors possiblement des facteurs de risque avec les patients BKv positifs. La conséquence est un manque de puissance avec le risque de ne pas mettre en évidence une différence plutôt que de dégager un risque inexistant ce qui légitime donc les facteurs de risque retrouvés. C'est pourquoi nous avons choisi de ne pas exclure ces patients de l'ensemble des analyses pour ne pas devoir exclure également les cas BKv positifs appariés et pouvoir ainsi étudier de manière exhaustive l'ensemble des patients ayant présenté une virémie à BKv dans notre centre sur 10 ans. En revanche, nous les avons exclus des analyses de survie et ce biais d'inclusion n'impacte donc pas les résultats de notre étude en termes de pronostic rénal.

D'autre part, nous n'avons pas apparié les patients sur le type de greffe (rein seul ou greffe combinée rein pancréas) mais l'appariement sur le type d'induction et l'âge ajuste les principales différences entre ces patients qui sont souvent plus jeunes et plus profondément immunodéprimés. Par ailleurs, les recommandations de prise en charge et les données de la littérature concernant l'infection à BKV chez le greffé rein-pancréas sont similaires à celles du receveur de rein seul avec des taux d'incidence identiques et une survie des deux greffons non modifiées par l'infection à BKv (39–41). Nous n'avons d'ailleurs pas mis en évidence de différence particulière.

Enfin, l'adaptation du traitement immunosuppresseur était laissée à l'appréciation du clinicien avec une variabilité inter opérateur importante qui peut gêner la généralisation de nos résultats. De même, bien que la fréquence de surveillance de la PCR BKv sanguine soit normalement codifiée, des variations de suivi liées aux aléas de la pratique clinique (observance du suivi par le patient, prescription médicale, délai de récupération des résultats...) ont été observées.

5. Conclusion

Au total, l'infection à BKV n'est pas en elle-même un facteur de mauvais pronostic du greffon rénal, ce qui est péjoratif c'est l'évolution vers la NBKV qui est elle-même favorisée par une virémie précoce et élevée. Le caractère prolongé de la virémie au-delà de 12 mois n'était pas non plus délétère. Ainsi, une virémie prolongée à taux faible (<4log) peut être tolérée si la balance bénéfice risque est en faveur de la poursuite d'une IS conséquente. La clairance virale semble néanmoins dépendre de la rapidité de la baisse de l'IS. Le dépistage précoce de la virémie et de la NBKV est donc crucial afin de mettre en place des mesures correctrices qui doivent être d'autant plus rapides que la virémie est élevée (>4log). Un suivi rapproché de la fonction du greffon rénal, de la PCR virale plasmatique et des DSA doit ensuite être organisé avec réalisation d'une PBG rapide en cas de dégradation de la fonction du greffon et/ou apparition de DSA. En absence de traitement efficace, la prévention de l'infection est primordiale, notamment par la minimisation de la corticothérapie, principal facteur de risque d'infection en cas de poursuite en entretien. L'analyse en routine des sérologies BKv du donneur et du receveur pourrait également améliorer l'évaluation du risque d'infection à BKv et sa prise en charge. Le rôle suggéré des antigènes des groupes sanguins dans l'infection à BKv reste quant à lui encore à déterminer.

Nous proposons en annexe IV de ce travail une actualisation du protocole de dépistage et de prise en charge de l'infection à BKv dans notre centre s'appuyant sur les recommandations actuelles (1) et les résultats de notre étude.

6. Bibliographie

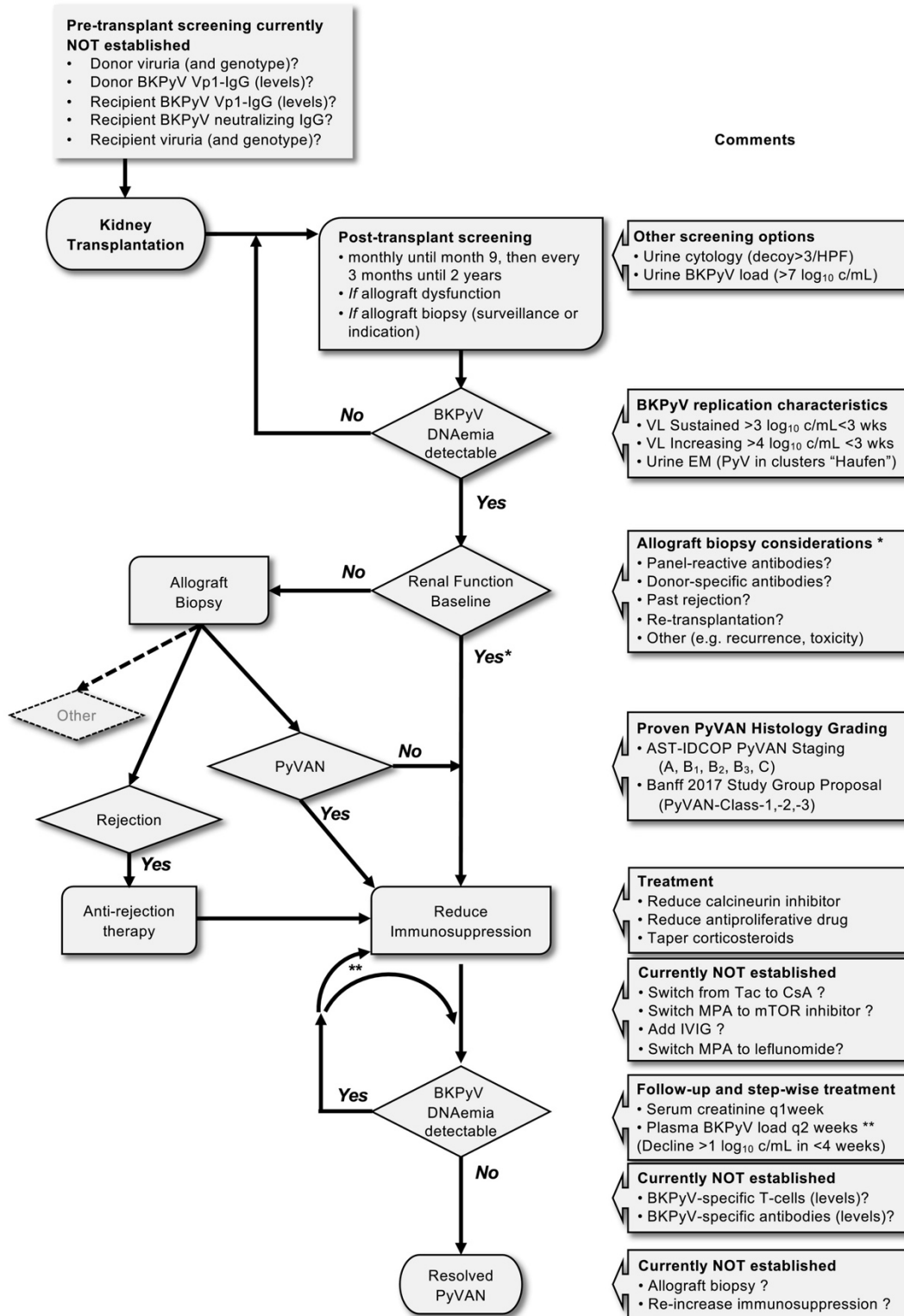
1. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13528.
2. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):488–96.
3. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1361–3.
4. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical Course of Polyoma Virus Nephropathy in 67 Renal Transplant Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Aug 1;13(8):2145–51.
5. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK Replication in De Novo Kidney Transplant Patients Receiving Tacrolimus or Cyclosporine: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Am J Transplant*. 2013 Jan;13(1):136–45.
6. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010 Dec;10(12):2615–23.
7. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010 Feb;77(4):299–311.
8. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Mar;5(3):582–94.
9. Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, Amico P, Dickenmann M, Hirt-Minkowski P, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2019 01;34(7):1240–50.
10. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-Virus and the Impact of Pre-Emptive Immunosuppression Reduction: 5-Year Results. *Am J Transplant*. 2010;10(2):407–15.
11. Hirsch HH, Yakhontova K, Lu M, Manzetti J. BK Polyomavirus Replication in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by Sirolimus, but Activated by Tacrolimus Through a Pathway Involving FKBP-12. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016 Mar;16(3):821–32.
12. Li Y-J, Weng C-H, Lai W-C, Wu H-H, Chen Y-C, Hung C-C, et al. A suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyomavirus BK virus. *Transplantation*. 2010 Feb 15;89(3):299–306.
13. Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, Crocker JFS. In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2008 Dec;10(6):385–90.

14. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019 Nov;19(11):3018–34.
15. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018 Jul;29(7):1979–91.
16. Kable K, Davies CD, O'connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct*. 2017 Apr;3(4):e142.
17. Vu D, Shah T, Ansari J, Naraghi R, Min D. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Persistent BK Viremia and BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2015 Mar 1;47(2):394–8.
18. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Gautier Vargas G, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients-Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2020 Aug 2;
19. Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD, Srinivas TR, Poggio E, Fatica R, et al. Transient versus persistent BK viremia and long-term outcomes after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Mar;9(3):553–61.
20. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Apr;26(4):966–75.
21. Devresse A, Tinel C, Vermorel A, Snanoudj R, Morin L, Avettand-Fenoel V, et al. No clinical benefit of rapid versus gradual tapering of immunosuppression to treat sustained BK virus viremia after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2019 May;32(5):481–92.
22. Bussalino E, Marsano L, Parodi A, Russo R, Massarino F, Ravera M, et al. Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study. *J Nephrol*. 2021 Apr;34(2):531–8.
23. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Chang C, Aull M, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation*. 2008 Aug 27;86(4):521–8.
24. Malik O, Saleh S, Suleiman B, Ashqar B, Maibam A, Yaseen M, et al. Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of BK Viremia on Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2019 Aug;51(6):1801–9.
25. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, Egli A, Ramos E, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med*. 2008 Apr 14;205(4):841–52.
26. Moens U, Subramaniam N, Johansen B, Johansen T, Traavik T. A steroid hormone response unit in the late leader of the noncoding control region of the human polyomavirus BK confers enhanced host cell permissivity. *J Virol*. 1994 Apr;68(4):2398–408.
27. Toyoda M, Puliyaanda DP, Amet N, Baden L, Cam V, Radha R, et al. Co-infection of Polyomavirus-BK and Cytomegalovirus in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2005 Jul;80(2):198–205.

28. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al. BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *EBioMedicine*. 2018 Jul 30;34:113–21.
29. Reischig T, Kacer M, Hes O, Machova J, Nemcova J, Lysak D, et al. Cytomegalovirus prevention strategies and the risk of BK polyomavirus viremia and nephropathy. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2457–67.
30. Abend JR, Changala M, Sathe A, Casey F, Kistler A, Chandran S, et al. Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1495–505.
31. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):801–70.
32. Reischig T, Kacer M, Hes O, Machova J, Nemcova J, Kormunda S, et al. Viral load and duration of BK polyomavirus viraemia determine renal graft fibrosis progression: histologic evaluation of late protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2019 Nov 1;34(11):1970–8.
33. Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, Kable K, O’Connell PJ, Chapman JR. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017 Aug;17(8):2065–77.
34. Parajuli S, Astor BC, Kaufman D, Muth B, Mohamed M, Garg N, et al. Which is more nephrotoxic for kidney transplants: BK nephropathy or rejection? *Clin Transplant*. 2018 Apr;32(4):e13216.
35. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2018;109:6–12.
36. Dieplinger G, Everly M j., Briley K p., Haisch C e., Bolin P, Maldonado A q., et al. Onset and progression of de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies after BK polyomavirus and preemptive immunosuppression reduction. *Transpl Infect Dis*. 2015 Dec 1;17(6):848–58.
37. Sawinski D, Trofe-Clark J. BKV Viremia and Development of De Novo DSA in Renal Transplant Recipients. *Clin Transpl*. 2015;31:249–56.
38. Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E, Amer H, Cosio FG, Stegall MD, et al. De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: The incidence and association with antibody-mediated rejection. *Clin Transplant*. 2018 Mar;32(3):e13194.
39. Westphal SG, Lyden ER, Langewisch ED, Miles CD. BK viremia surveillance and outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017 May 16;
40. Tai DS, Hong J, Busuttill RW, Lipshutz GS. Low rates of short- and long-term graft loss after kidney-pancreas transplant from a single center. *JAMA Surg*. 2013 Apr;148(4):368–73.
41. Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2018 Aug;20(4):e12928.

7. Annexes

Annexe I : Recommandations de prise en charge de l'infection à BK virus chez le greffé rénal selon l' « American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice » (1)



Hirsch et al., *BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clin Transplant. 2019 Sep

Annexe II : Protocoles d'immunosuppression selon le type de greffe à partir de 2015 au CHU de Nantes

1ère Transplantation Rénale donneur décédé de mort encéphalique		
Protocole		Traitements immunosuppresseurs
Patient Non Immunisé	<65 ans	<ul style="list-style-type: none"> • SAL 2 doses J0 J1 (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) • Corticothérapie 2 bolus IV puis STOP • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (Objectifs de T0 8-10ng/ml pendant 3 mois puis 6-8ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j pendant 3 mois puis 360mg*2/j
	≥ 65 ans	
Patient Immunisé	≥ 65 ans	
	<65 ans	<ul style="list-style-type: none"> • SAL 4 doses totales (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) de J0 à J4 • Corticothérapie 2 bolus IV + puis relais PER OS à 0.5mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/5 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'à J90 • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (Objectifs de T0 8-10ng/ml pendant 3 mois puis 6-8ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j pendant 3 mois puis 360mg*2/j
ABO D/R INCOMPATIBLE Receveur Non Immunisé		<ul style="list-style-type: none"> • SAL 2 doses totales J0 J1 (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) • Corticothérapie 1 bolus IV + puis relais PER OS à 0.5mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/5 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'à J90 • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (Objectifs de T0 8-10ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j
HSF		<ul style="list-style-type: none"> • CICLOSPORINE IV puis relais PER OS (Objectifs T0 200-250ng/ml) • SAL 2 doses totales J0 J1 (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) • Corticothérapie 1 bolus IV + puis relais PER OS 1mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/7 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'au 6^e mois. • Acide mycophénolique 1080 mg (soit 3cp de 360mg) *2/j

2ème ou 3ème Transplantation Rénale	
Protocoles	Traitements immunosuppresseurs
<p style="text-align: center;">2^e et 3^e Standard Ou ABO D/R INCOMPATIBLE Receveur Immunisé</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SAL 4 doses totales (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) de J0 à J4 • Corticothérapie 2 bolus IV + puis relais PER OS à 0.5mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/5 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'à J90 • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (Objectifs de T0 8-10ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j
<p style="text-align: center;">HSF</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CICLOSPORINE IV puis relais PER OS (Objectifs T0 200-250ng/ml) • SAL 4 doses totales (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) de J0 à J4 • Rituximab 1 seule dose totale • Corticothérapie 1mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/7 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'au 6^e mois. • Acide mycophénolique 1080 mg (soit 3cp de 360mg) *2/j

1ère et 2ème Transplantation combinée Rein + Pancréas	
Protocoles	Traitements immunosuppresseurs
<p style="text-align: center;">Patient SANS DSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SAL 4 injections au total (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) à J0, J1, J3, J5 • Enbrel 25mg s/c à J3, J7, J10 • Corticothérapie 1 bolus IV + puis relais PER OS 1mg/kg/j J1-J5 puis 0,5mg/kg/j J6-J10 puis STOP • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (objectifs de T0 8-10ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j
<p style="text-align: center;">Patient AVEC DSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SAL 4 injections au total (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum) à J0, J1, J3, J5 • Privigen 5 injections au total : J0, J1, J2, J3, J4 • Enbrel 25mg s/c à J3, J7, J10 • Corticothérapie 1 bolus IV + puis relais PER OS 1mg/kg/j J1-J5 puis 0,5mg/kg/j J6-J10 puis STOP, • Tacrolimus 0.1mg/kg/j (Objectifs de T0 8-10ng/ml) • Acide mycophénolique 720mg*2/j

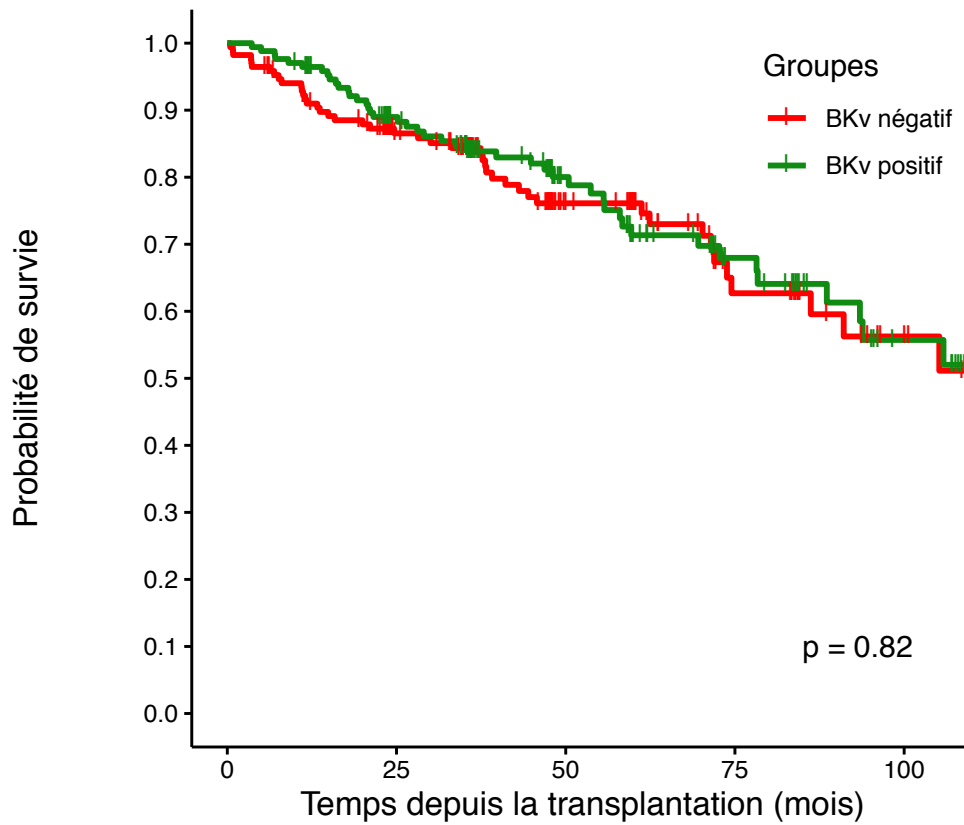
Transplantation Rénale donneur à cœur non battant (=Maastricht II)

Traitements Immunosuppresseurs

- **SAL 5 doses totales** (1.5mg/kg par dose, 75mg maximum)
- **Corticothérapie** 1 bolus IV + puis **relais PER OS** 1mg/kg/j avec décroissance par palier de 10mg/7 jours jusqu'à dose plancher de 5mg jusqu'à J90
- **Tacrolimus** débiter à **J5 seulement ou si créatinine < 250µmol/L** (Objectifs de T0 8-10ng/ml)
- **Acide mycophénolique** 720mg*2/j

Annexe III : Courbes de survie du patient et du greffon rénal selon la présence d'une infection à BK virus et sa sévérité

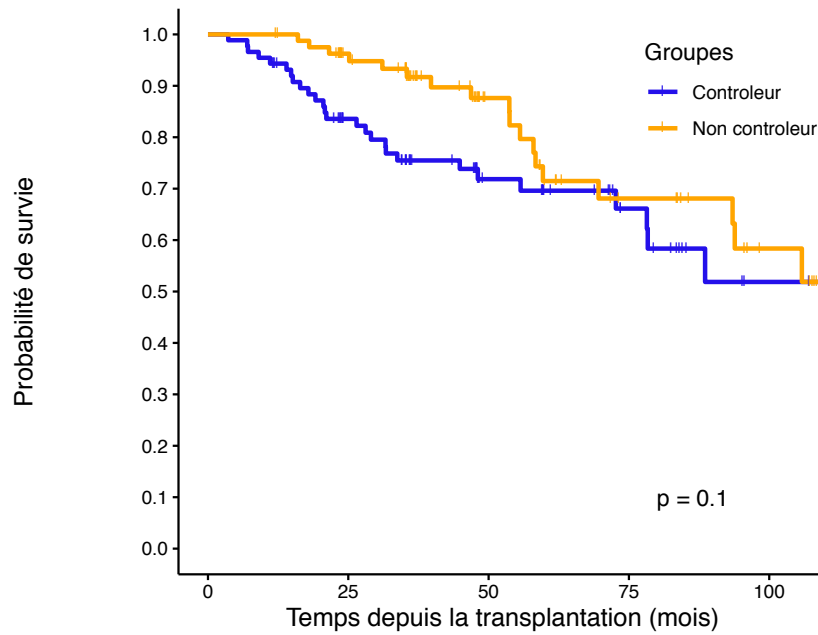
a. Courbe de Kaplan Meier de la survie du patient et du greffon rénal en cas d'infection à BK virus (délai entre la greffe et le premier événement : retour en dialyse ou décès du patient)



Nombre de patients à risque

BKv négatif	169	120	66	27	13
BKv positif	169	124	65	35	15

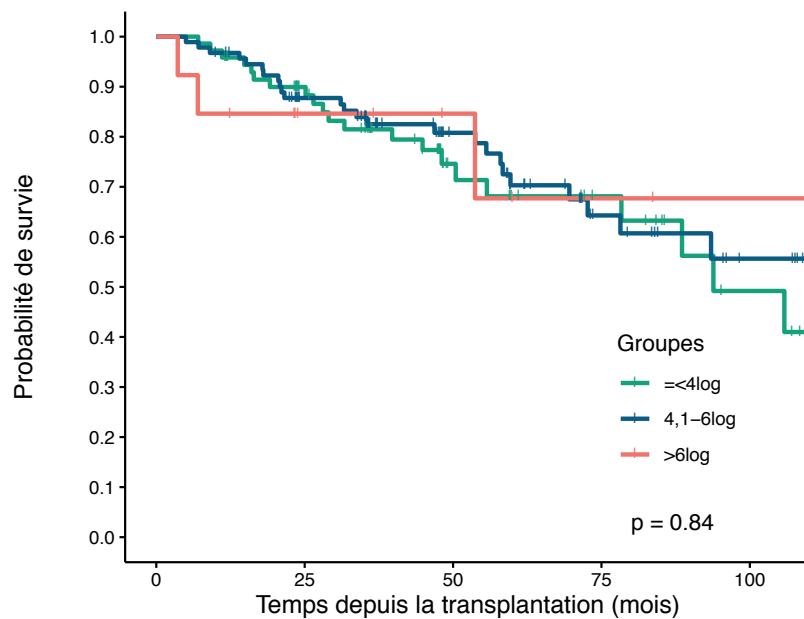
b. Courbe de Kaplan Meier de la survie du patient et du greffon rénal en cas de virémie à BKv prolongée au-delà de 12 mois (délai entre la greffe et le premier événement : retour en dialyse ou décès du patient)



Nombre de patients à risque

Controleur	88	62	32	17	6
Non controleur	82	66	33	18	9

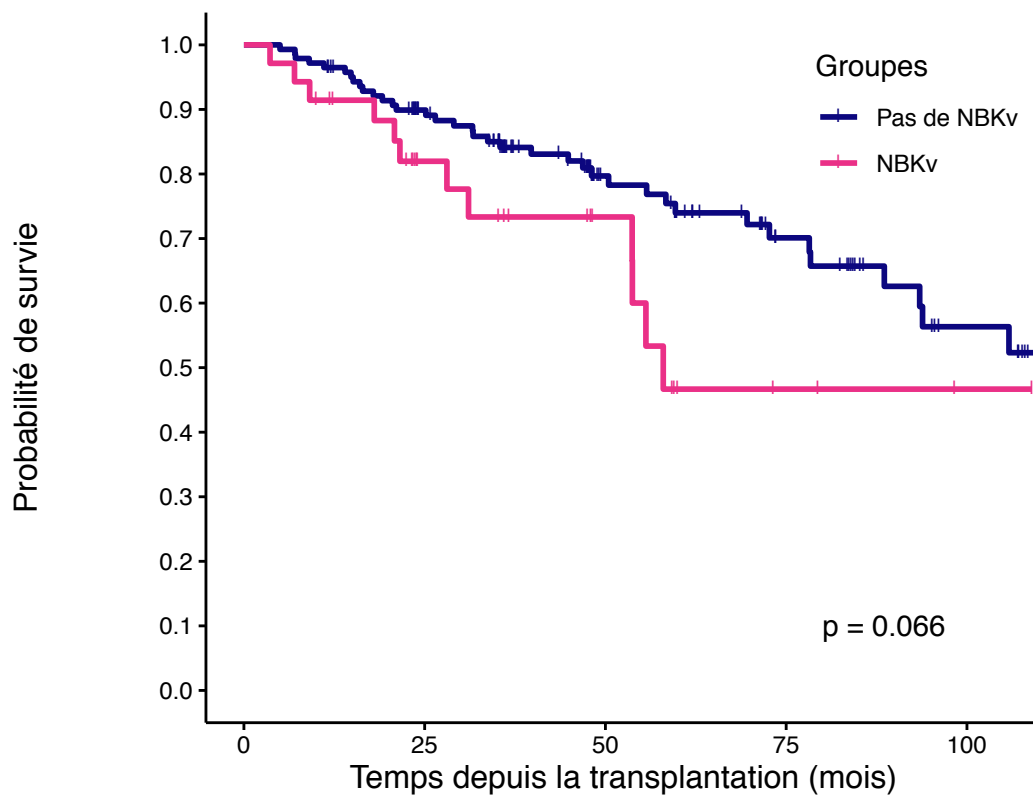
c. Courbe de Kaplan Meier de la survie du patient et du greffon rénal selon l'intensité de la virémie à BK virus (délai entre la greffe et le premier événement : retour en dialyse ou décès du patient)



Nombre de patients à risque

<=4log	72	54	23	14	6
4,1-6log	92	69	39	18	7
>6log	13	7	5	3	2

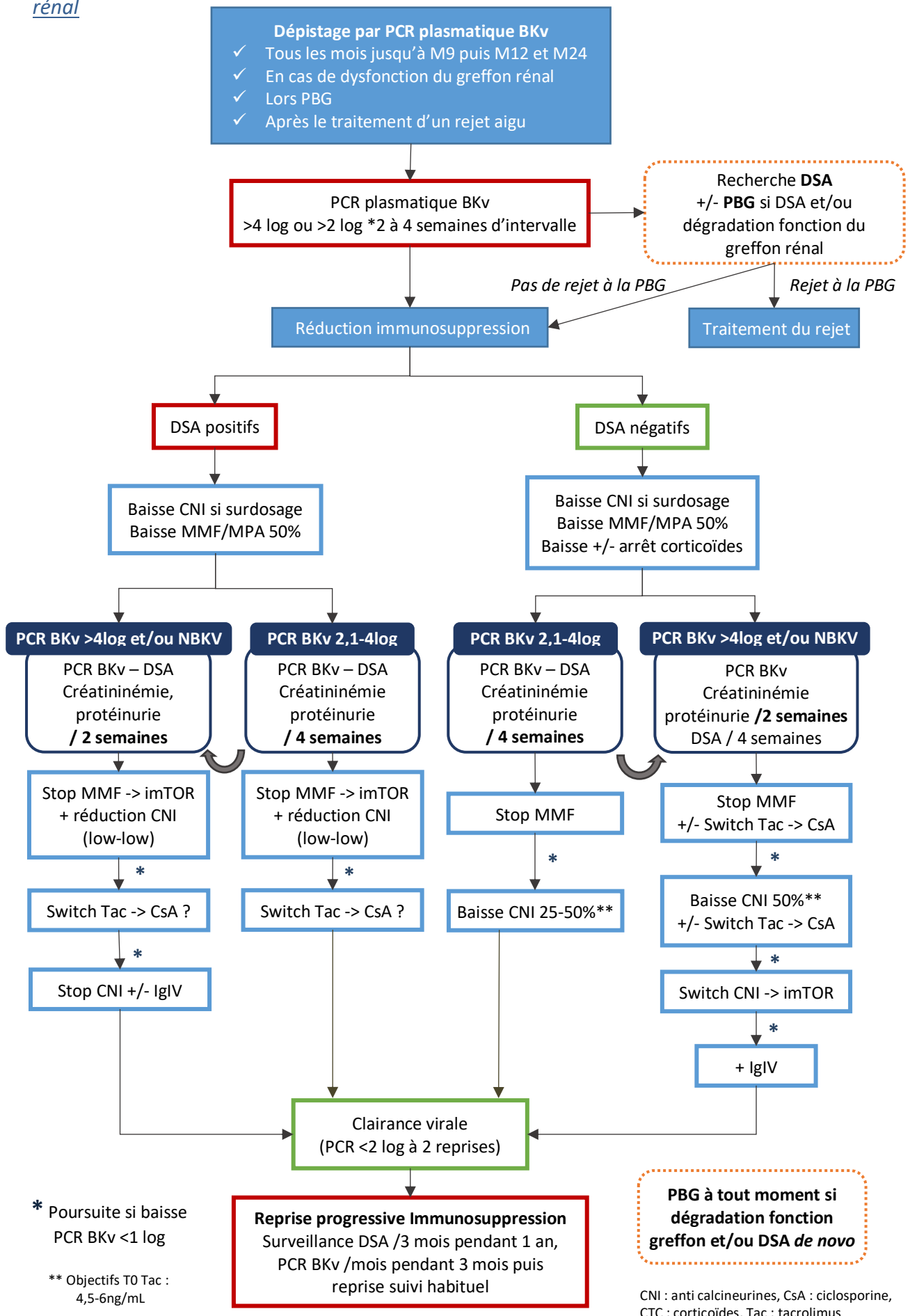
d. Courbe de Kaplan Meier de la survie du patient et du greffon rénal en cas de néphropathie à BK virus (délai entre la greffe et le premier événement : retour en dialyse ou décès du patient)



Nombre de patients à risque

Pas de NBKv	142	111	56	32	14
NBKv	35	19	11	3	1

Annexe IV : Proposition de protocole de prise en charge de l'infection à BK virus chez le greffé rénal



* Poursuite si baisse PCR BKv <1 log

** Objectifs T0 Tac : 4,5-6ng/mL

PBG à tout moment si dégradation fonction greffon et/ou DSA de novo

CNI : anti calcineurines, CsA : ciclosporine, CTC : corticoïdes, Tac : tacrolimus

Titre de Thèse : EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DE LA VIREMIE A BK VIRUS CHEZ LE GREFFE RENAL ET RENO-PANCREATIQUE : EVALUATION MONOCENTRIQUE DE LA SURVIE DU GREFFON RENAL

RESUME

Introduction : La survenue d'une virémie à BK virus (BKv), marqueur d'une immunosuppression marquée, est une complication majeure de la greffe rénale en raison du risque de perte du greffon en cas d'évolution vers une néphropathie à BKv (NBKV). En absence de traitement spécifique, la réduction du traitement immunosuppresseur reste à ce jour l'élément clé de la prise en charge, exposant alors au risque de rejet.

Méthodes : A partir de la cohorte de patients greffés rénaux ou réno-pancréatiques entre 2009 et 2019 au CHU de Nantes (n=1837), nous avons sélectionné rétrospectivement les patients ayant présenté une virémie à BKv au cours de la première année de greffe (n=177). En comparaison à des contrôles appariés et selon l'intensité et la durée de la virémie, nous avons recherché les facteurs de risque de virémie et de NBKV ainsi que les déterminants de la survie du greffon rénal.

Résultats : Survenant dans un délai médian de 3,3 mois post-greffe, la virémie à BKv était favorisée par la corticothérapie d'entretien (OR=1,86, IC 95% [1,17-2,99] ; p=0,008), une sérologie CMV positive chez le donneur indépendamment du statut du receveur vis à vis du CMV (OR=1,62, IC95% [1,05-2,51] ; p=0,029) et le groupe sanguin B (OR=2,67, IC95% [1,27-5,90] ; p=0,012). Le risque d'évolution vers la NBKV, survenant chez 35 patients, dépendait essentiellement de l'intensité (>4log) et de la précocité (<3 mois) de la virémie. La virémie était prolongée au-delà de 12 mois chez 46% des patients sans impact sur la survie du greffon rénal. La clairance virale, obtenue chez 80,2% des patients dans un délai médian de 9,1 mois, semblait corrélée à la rapidité de la baisse de l'immunosuppression. La survie du greffon rénal était impactée par la survenue d'une NBKV (OR 3,41 IC95% 1,58-7,37 p=0,002) et/ou d'un rejet (OR 5,61 IC95% 2,7-11,42 p<0,001), sans que l'incidence du rejet soit majorée par rapport aux patients non infectés par le BKv (21,5% vs 16,2%, p=0,221).

Conclusion : La virémie à BKV et sa durée ne sont pas des facteurs de mauvais pronostic du greffon rénal, ce qui est péjoratif est la survenue d'un rejet et/ou d'une NBKV, elle-même favorisée par une virémie précoce et élevée. Ainsi, une virémie prolongée à taux faible (<4log) peut être tolérée si la balance bénéfique risque est en faveur de la poursuite d'une immunosuppression conséquente.

MOTS-CLES