



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact sur la survie du greffon d'un switch du tacrolimus
vers la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux
présentant une virémie à BK virus > 3 log₁₀ copies/ml
avec ou sans néphropathie associée**

Présentée et soutenue publiquement le 23/06/2020 à 16h
au Pôle Recherche
par **Amandine YDÉE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Monsieur le Docteur François PROVÔT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Marine VAN TRIEMPONT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

ABBREVIATIONS

ABMR : Antibody mediated rejection / rejet à médiation humorale

ATG : Antithymocyte Globulin

BID : Bis in die (deux fois par jour)

BKV : BK virus

BKVAN/NBKV : BK virus associated nephropathy / Néphropathie associée au BK virus

BMI : Body Mass Index / Index de Masse Corporelle

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire / Regional University Hospital Center

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés / National Information Science and Liberties Commission

Cp/ml : copies/ml

D/R CMV status : Donor/Recipient CMV status

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DSA : Donor-specific antibody

EBV : Epstein-Barr Virus

ESRD : End Stage Renal Disease / Insuffisance Rénale Chronique Terminale

GFR : Glomerular Filtration Rate / Débit de Filtration Glomérulaire

HLA : Human Leukocyte Antigen

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IVIG: Intravenous Immunoglobulin / Immunoglobulines intraveineuses

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KT: Kidney Transplantation

MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease

MMF : Mycophenolate Mofetil

mTORi : mammalian target of rapamycin inhibitor

NBKV/BKAVN : Néphropathie associée au BK virus / BK virus associated nephropathy

PE : Plasma Exchanges / Échanges plasmatiques

Q1Q3 : First Quartile - Third Quartile

qPCR : quantitative Polymerase Chain Reaction

T0 : plasma residual tacrolimus concentration

T2 : two-hour post dose cyclosporine concentration

TGI : Taux de Greffons Incompatibles

Table des matières

Résumé.....	1
I. Transplantation rénale et Immunosuppression.....	2
II. Le BK virus.....	4
1. Virologie.....	4
2. Physiopathologie de l'infection.....	6
3. Épidémiologie.....	12
4. Tableaux Cliniques.....	13
III. La néphropathie à BK virus.....	14
1. Facteurs de risque.....	14
2. Moyens diagnostiques.....	14
3. Stratégies de dépistage.....	18
4. Stratégies de prise en charge.....	19
IV. Objectifs de ce travail et article en anglais.....	21
V. Discussion générale.....	57
VI. Références.....	63

Table des figures

Figure 1 : Organisation du génome du BKV.....	5
Figure 2 : L'immunité adaptative contre le virus.....	8
Figure 3 : Physiopathologie de la néphropathie à BK virus.....	11
Figure 4 : Évolution naturelle de l'infection à BK virus après transplantation rénale.....	13
Figure 5 : Néphrite interstitielle induite par le BK virus.....	16
Figure 6 : Stades histologiques de la néphropathie à BK virus.....	17

RÉSUMÉ

Introduction : L'émergence de la néphropathie à BK virus en transplantation rénale coïncide avec l'utilisation combinée de tacrolimus-mycophénolate mofétil-corticoïdes, qui a progressivement remplacé l'immunosuppression basée sur la ciclosporine.

A l'heure actuelle, la prise en charge de la néphropathie à BK virus reste discutée, reposant en première intention sur la diminution de l'immunosuppression.

L'objectif de ce travail était d'évaluer, chez des patients transplantés rénaux présentant une virémie à BK virus supérieure à $3 \log_{10}$ copies/ml, l'impact sur la survie du greffon d'un switch du tacrolimus vers la ciclosporine, en comparaison aux autres stratégies thérapeutiques utilisées dans notre centre.

Méthodes : Soixante-dix-sept patients transplantés d'un rein entre novembre 2006 et décembre 2018, avec une virémie BKV $> 3 \log_{10}$ copies/ml, avec ou sans néphropathie à BKV associée, ont été rétrospectivement inclus dans cette étude.

Deux groupes ont été constitués selon la stratégie thérapeutique utilisée :

1) patients switchés du tacrolimus vers la ciclosporine (n=35); et 2) groupe contrôle recevant une autre stratégie de la thérapeutique (excluant la ciclosporine) laissée à la décision du médecin (n=42).

Résultats : Après un suivi médian de 4 ans, la survie greffon censurée sur le décès apparaissait significativement améliorée par le switch du tacrolimus vers la ciclosporine (83,1% [63,7%-102,4%] vs 52,5% [22,7%-82,4%] dans le groupe contrôle, $p=0,02$), de même pour la clairance virale ($p=0,02$). En analyse multivarié, il ressortait une franche tendance à une meilleure survie greffon chez les patients relayés par ciclosporine (HR = 2,71 [0,98 – 7,47], $p=0,05$), bien que le risque de rejet aigu soit quelque peu supérieur.

Conclusion : Notre étude suggère que la prise en charge de l'infection à BKV par le switch du tacrolimus vers la ciclosporine semble être associée à une meilleure survie greffon. Néanmoins, ce résultat doit être mis en relief par un taux de rejet aigu et une émergence de DSA de novo retrouvés supérieurs dans le groupe ciclosporine.

Ce travail mériterait d'être complété par une étude prospective interventionnelle.

I. Transplantation rénale et Immunosuppression

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. (1)

En plus d'offrir un avantage en termes de survie et un moindre coût socio-économique, elle permet une amélioration de la qualité de vie des patients. (2,3)

En 2017, 5 280 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe rénale. On observe une augmentation des inscriptions de 21,5%, sur les 5 dernières années.

En 2017, le nombre de greffes réalisées est de 3782, soit une augmentation de 5% par rapport à 2016 et une progression de 24% en 5 ans.(4)

Les résultats de la transplantation rénale ont été améliorés grâce à l'utilisation de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives, notamment les anticalcineurines et le mycophénolate mofétil dans les années 1990.(5)

Cette amélioration porte principalement sur la survie greffon, liée en partie à une réduction des épisodes de rejets aigus.(5,6)

La survie patient et greffon à 1 an est de plus de 90% dans la plupart des centres de transplantation rénale. Les durées de vie moyennes des greffons issus de donneurs cadavériques ou vivants sont d'approximativement 14 et 22 ans, respectivement.(7)

L'immunosuppression est toutefois responsable d'effets adverses notamment cardiovasculaires, néoplasiques et infectieux.(8)

Les infections virales sont parmi les causes d'infections opportunistes post-transplantation

les plus répandues. Bien que le cytomégalovirus (CMV) soit le pathogène opportuniste le plus fréquemment retrouvé chez les patients transplantés, le dépistage pré et post-transplantation associé à la prophylaxie a permis de limiter l'impact des infections à CMV. (9)

La néphropathie à BK virus était une entité peu connue à l'époque durant laquelle l'immunosuppression était basée sur la ciclosporine. Il existe depuis une vingtaine d'année une large littérature concernant cette pathologie, dont l'augmentation significative coïncide avec l'utilisation de la trithérapie tacrolimus-mycophénolate mofétil-corticoïdes. Ceci a amené à l'hypothèse selon laquelle ces agents pourraient être associés à l'émergence de la maladie. (10)

Plusieurs résultats appuient cette hypothèse.

D'une part, il a été démontré, in vitro, un pouvoir inhibiteur dose-dépendant du tacrolimus sur la réponse cellulaire T spécifique au BK virus. (11)

D'autre part, il a été retrouvé un effet promoteur sur la réplication de ce virus par l'intermédiaire de la protéine porteuse FKBP-12 qui perd son rétrocontrôle négatif naturel sur cette réplication une fois liée au tacrolimus. (12)

De plus, il a été mis en évidence des concentrations et un effet immunosuppresseur in vitro supérieurs lorsque l'acide mycophénolique (MPA) est associé au tacrolimus plutôt qu'à la ciclosporine, en lien avec la recirculation entérohépatique du glucuronide, métabolite majeur de l'acide mycophénolique. (13)

II. Le BK virus

1. Virologie

Ce virus a été décrit pour la première fois en 1971. Il a été baptisé BK virus d'après les initiales du patient transplanté rénal ayant présenté une sténose urétérale et chez qui le virus a pu être isolé par culture cellulaire dans les urines.(14) Le premier cas décrivant une néphrite liée à ce virus chez un patient transplanté rénal a été publié en 1995.(15)

Le BK virus appartient à la famille des *Polyomaviridae* et au groupe des *Polyomavirus* dont font également partie le JC virus et le virus SV40.

Il s'agit d'un virus non enveloppé, de 45 nm de diamètre, possédant un génome circulaire composé d'un ADN double brin d'environ 5000 paires de bases.(16)

Son génome comporte 3 régions fonctionnelles distinctes (16) :

- La région précoce codant pour des protéines non structurales régulatrices : les antigènes T et t, responsables du pouvoir pathogène viral ;
- La région tardive codant pour des protéines de structures de la capsid : VP1, VP2, VP3 ;
- La région régulatrice non codante contenant une séquence permettant d'initier la réplication de l'ADN viral ainsi que les gènes promoteurs des transcriptions protéiques précoce et tardive.

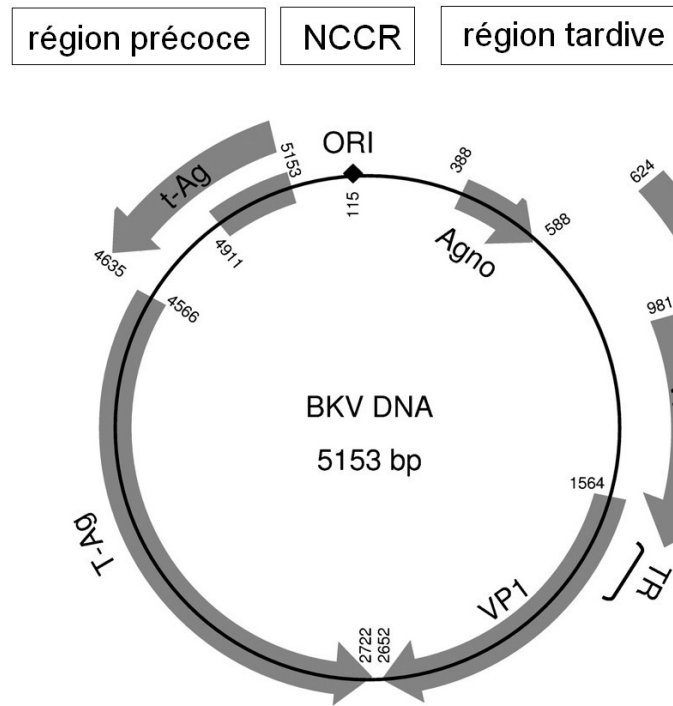


Figure 1 : Organisation du génome du BKV (adapté d'après Krumbholz et al.(17))

Le virus pénètre par endocytose dans la cellule-hôte puis est transporté jusqu'au réticulum endoplasmique. Le génome viral est ensuite exposé, après un processus de décapsidation, et accède au noyau. Commence alors une première vague de transcription de la région précoce codant pour les antigènes T et t. L'antigène T est la principale protéine régulatrice contenant de multiples domaines qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire et le contrôle de l'apoptose. Elle régule également la réplication de l'ADN viral ainsi que l'expression des gènes tardifs. Les polyomavirus n'encodent pas d'ADN polymerases et se reposent sur le matériel enzymatique de la cellule-hôte pour la réplication de l'ADN viral. Celle-ci est suivie par la transcription des gènes tardifs (codant pour les protéines de capsid). De nouveaux virions sont alors formés puis transportés dans des vésicules jusqu'à la membrane cellulaire et libérés par exocytose. (10)

Le BK virus possède un polymorphisme génétique important lié à la protéine de capsid majeure VP1 permettant de différencier 4 génotypes (I- II – III- IV) et pour les génotypes I et IV des sous-génotypes (Ia, Ib1-2, Ic, IVa-2, IVb1-2, IVc1-2).

Ces génotypes présentent chacun une distribution géographique qui leur est propre.

En Europe, approximativement 80% des souches de BK virus sont de génotype I et 15% de génotype IV. (18)

Il a été évoqué, dans l'étude de Matsuda *et al.*, l'hypothèse d'une pathogénicité différente selon le génotype. Il était mis en évidence une prédominance du génotype I (79%), conformément à la littérature. De manière annexe, il était retrouvé une tendance à des taux de virémie supérieurs chez les patients porteurs d'un virus de génotype II à IV en comparaison au génotype I ($p=0,016$, OR = 6,4).(19)

Par ailleurs, il a été suggéré dans une étude espagnole, la possibilité d'un portage combiné de différents génotypes du BK virus chez un même patient.

L'échantillon des 129 patients était composé de patients transplantés rénaux (n=44) mais également transplantés de CSH ou d'autre organe solide, de patients VIH+, porteurs d'un cancer solide et même de volontaires sains. Parmi les 34 patients chez qui il avait pu être prélevé à la fois un échantillon sanguin et urinaire, 10 patients (dont 5 transplantés rénaux) étaient porteur de sous-types de BK virus différents dans le sang et les urines. (20)

2. Physiopathologie de l'infection

La primo-infection, asymptomatique dans la plupart des cas, a généralement lieu dans l'enfance. Elle survient, le plus souvent, après pénétration du virus par les voies respiratoires, où il peut se multiplier dans les amygdales. Par la suite, le virus se dissémine par voie hématogène et atteint alors les organes cibles que sont le rein et le

tractus urinaire, où il pourra y demeurer latent. (21)

Dans la population générale, la séroprévalence est évaluée à 80%.(22)

Des épisodes de réactivation virale sont possibles chez le sujet immunocompétent.

Lors de ces épisodes, on observe un passage systémique du virus au niveau des capillaires péritubulaires des tubes collecteurs.

Des épisodes de virurie asymptomatique ont été décrits chez 7 à 15% de la population générale.(21,22)

Chez le patient transplanté rénal, deux hypothèses principales ont été avancées concernant la source de l'infection. (23) Ainsi, il peut s'agir de la réactivation du virus latent dans les cellules épithéliales ou urothéliales du receveur après la transplantation rénale. D'autre part, il a été évoqué l'hypothèse d'une transmission donneur-receveur par l'intermédiaire du greffon.

Plusieurs facteurs semblent contribuer à la pathogénèse de l'infection : sa source, le génotype viral, l'existence de lésions d'ischémie-reperfusion du greffon, la réponse immunitaire de l'hôte, l'utilisation de certaines thérapeutiques immunosuppressives.(23)

L'immunité adaptative joue un rôle essentiel dans le contrôle de la réplication du BK virus et la résolution de la néphropathie à BK virus.

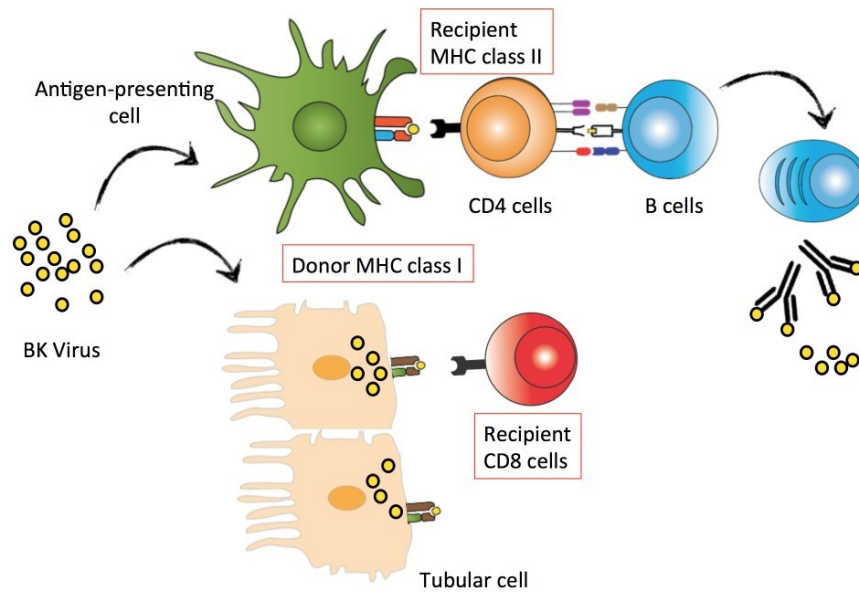


Figure 2 : L'immunité adaptative contre le virus (adapté d'après Riella L.(24)

La réponse cellulaire T est dirigée à la fois contre les protéines de capsides (VP) et les protéines non structurales (antigènes T et t). (25)

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ participent tous deux à l'obtention de la clairance virale. (25)

Chez les patients transplantés rénaux, une forte réponse CD8+ est associée à des charges virales BK inférieures dans le sang et les urines, alors qu'une réponse faible est associée à des titres élevés et à l'absence de clairance virale. (26)

Les réponses cellulaires CD4+ et CD8+ apparaissent toutes deux dirigées contre la protéine de capside VP1 et l'antigène T. (26,27)

L'étude de Schachtner *et al.* s'est intéressée à la réponse cellulaire T spécifique anti-BK virus (mesurée par la synthèse d'interféron γ) chez 18 patients transplantés rénaux dont 11 ayant présenté une réactivation BKV d'évolution spontanément favorable sans intervention thérapeutique et 7 ayant présenté une NBKV. Ces patients présentaient tous une réponse cellulaire faible voire indétectable au moment de la réactivation virale. Les patients virémiques avec clairance virale spontanée développaient une réponse cellulaire

T spécifique anti-BKV sans intervention thérapeutique qui précédait d'environ un mois la clairance virale. Chez les patients avec une néphropathie avérée à BK virus, il était noté l'apparition d'une réponse cellulaire spécifique 5 mois après une intervention thérapeutique, la clairance virale était obtenue près de 8 mois plus tard.

Ainsi, il semblerait que les patients virémiques capables d'engendrer une réponse cellulaire T contre le BKV, sans réduction préalable de leur traitement immunosuppresseur, seraient moins enclins à l'évolution vers la NBKV. (28)

Dans leur étude, Schmidt *et al.*, ont décidé d'aller plus loin dans l'exploration de la réponse cellulaire T CD4+ spécifique au BK virus en s'intéressant à la fonctionnalité des lymphocytes T, et plus précisément à leur « polyfonctionnalité » caractérisée par la production combinée d'IL-2, de TNF- α et d'IFN- γ . Cette réponse a été comparé entre 185 patients : 122 immunocompétents, 14 transplantés rénaux avec réactivation du BK virus, 24 transplantés rénaux sans réactivation du BK virus et 25 hémodialysés. Ainsi, les transplantés rénaux montraient une prévalence de lymphocytes T CD4+ spécifiques au BKV significativement plus élevée (57,9%) par rapport aux témoins de même âge (21,7%) ou aux patients hémodialysés (28%, $p = 0,017$). De plus, les patients présentant une réactivation virale post-greffe avaient une plus forte proportion de lymphocytes T CD4+ spécifiques mais une polyfonctionnalité moindre. (29)

Alors que l'étude de Schmidt *et al.*, portait principalement sur les lymphocytes T polarisés CD4+, Schaenman *et al.*, ont construit la leur sur le même principe de détection pluricytokinique, dès la mise en évidence d'une virémie BKV significative (et avant toute intervention thérapeutique), des lymphocytes T CD8+ chez 22 patients transplantés rénaux. Ainsi, ils ont mis en évidence chez les patients présentant un contrôle rapide de la réactivation virale (charge virale < 625 copies/ml en moins de 3 mois) une proportion de LT CD8+ polyfonctionnels 11 fois supérieure aux patients avec virémie prolongée.

Ce résultat était confirmé en analyse multivarié où la présence de LT CD8+

polyfonctionnels spécifiques au BKV était associée au contrôle rapide de la réactivation virale (OR : 2,56 [1,33 ;4,93]). (30)

Concernant le rôle de la réponse humorale, l'étude de Solis *et al.* s'est intéressée au rôle des anticorps neutralisants anti-BKV dans la prévention et le contrôle de l'infection à BKV chez les patients transplantés rénaux. (31)

Cent soixante-huit patients ont été inclus, avec un suivi médian de 693±125 jours. Au cours du suivi, 24 patients ont développé une virurie, 15 une virémie et 13 une NBKV.

Il était observé une élévation du titre d'anticorps contemporanément à la décroissance de la charge virale sanguine et urinaire. A n'importe quel moment de la greffe, les receveurs ne possédant pas ou avec un titre faible d'anticorps neutralisants dirigés contre le génotype de BKV du donneur présentaient un risque supérieur de virémie à BKV.

Au contraire, les patients avec un taux élevé étaient à moindre de risque de virémie ; chaque élévation du titre d'anticorps d'1 log₁₀ copies/ml diminuait le risque de développement d'une virémie de 56%.

Un titre d'anticorps neutralisant < 4 log₁₀ de copies/ml au jour de greffe était significativement associé à une répllication virale BK en post-greffe (HR : 1,88 [1,06 ;3,45], p= 0,03). (31)

Ainsi, les résultats de ces études suggèrent le rôle primordial de la réponse immunitaire adaptative anti-BKV dans le contrôle de l'infection à BK virus et la prévention de son évolution vers la néphropathie.

BK polyomavirus renal pathogenesis

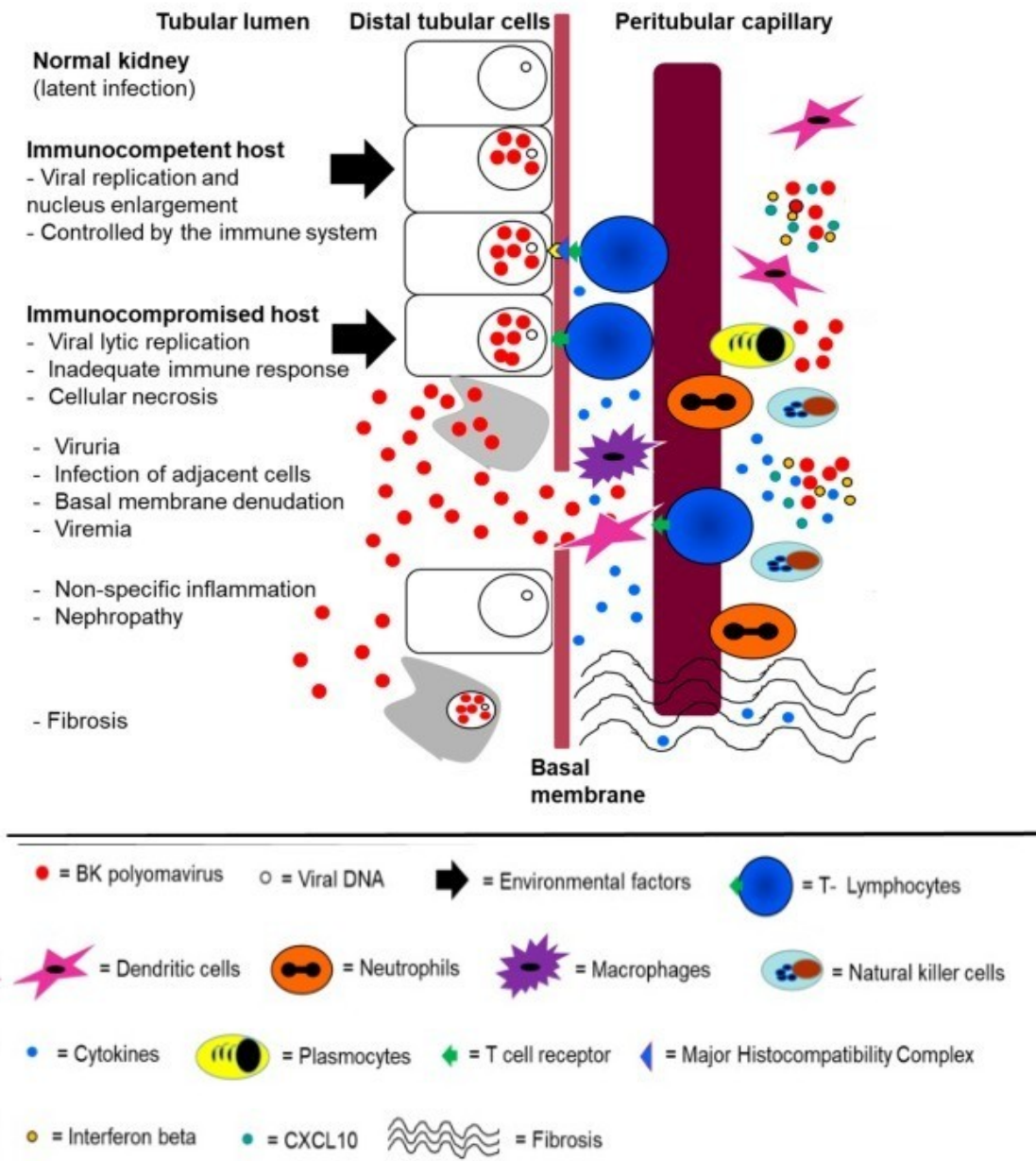


Figure 3 : Physiopathologie de la néphropathie à BK virus (adapté d'après Alcendor DJ (32))

3. Epidémiologie

En transplantation rénale, la réactivation virale est habituellement asymptomatique, l'excrétion urinaire du virus est détectée chez 35 à 40% des patients.

La virurie précède l'amplification de la réplication virale dans les cellules épithéliales tubulaires à l'origine du passage du virus dans le compartiment sanguin.

La prévalence de virémie à BK virus, chez les transplantés rénaux, est estimée entre 10 et 15%. Le risque est alors l'évolution vers une néphropathie tubulo-interstielle chez 5% des patients. (33)

Cette séquence débute dès les premières semaines post-transplantation : la virurie est ainsi suivie 1 à 3 mois plus tard par la virémie à BK virus. Virurie et virémie précèdent quasi-systématiquement la néphropathie à BK virus, qui apparaît dans 95% des cas dans les 2 ans post-transplantation. (33)

La fréquence de perte de greffon imputable au BK virus est variable selon les études, estimée entre 30 et 65%. (34,35)

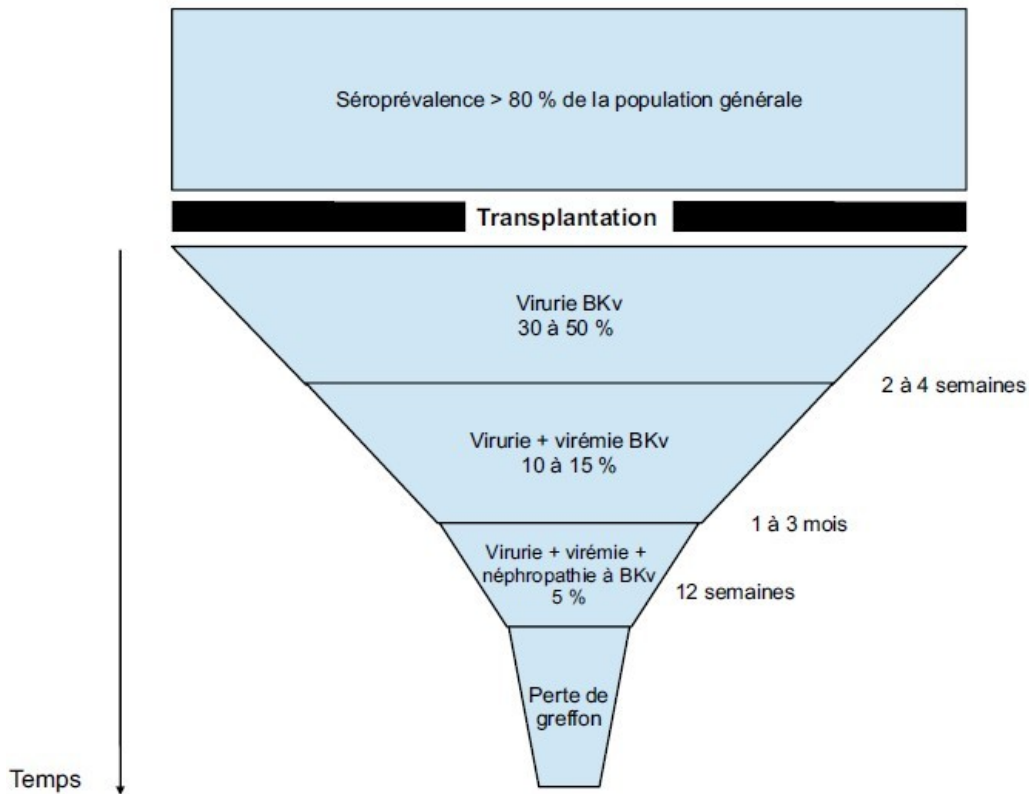


Figure 4 : Évolution naturelle de l'infection à BK virus après transplantation rénale (d'après Lanot et al. (36))

4. Tableaux Cliniques

Chez le patient immunodéprimé, plusieurs tableaux cliniques ont été décrits.

L'atteinte de l'appareil urinaire est principalement décrite chez les patients transplantés rénaux et de moelle osseuse avec des tableaux allant de la cystite hémorragique à la néphropathie tubulo-interstitielle, en passant par la sténose urétérale.(10)

Chez les patients transplantés d'organes solides, infectés par le VIH ou atteints d'une hémopathie maligne, d'autres manifestations ont été décrites : pneumopathies infectieuses et interstitielles, rétinites, hépatites, méningites et méningoencéphalites ainsi que des néphropathies tubulo-interstitielles sur reins natifs.(10,37)

III. La Néphropathie à BK virus

1. Facteurs de risque

De nombreux facteurs associés à l'infection à BK virus ont été décrits dans les études. Dans une revue de la littérature regroupant 34 études ayant évalué en analyse multivariée les facteurs associés à la NBKV, les éléments suivants ont été retrouvés significatifs : l'incompatibilité ABO, l'ethnie afro-américaine du receveur, le temps d'ischémie froide, le titre d'anticorps anti-BKV chez le donneur, un antécédent de rejet aigu, un antécédent d'infection à CMV, une charge virale initiale élevée > 185 000 copies/ml, une charge virale > 223 000 copies/ml au cours du suivi, une immunosuppression par tacrolimus et/ou mycophénolate mofétil, une corticothérapie associée, des résiduels élevés de tacrolimus, une induction par ATG.(38)

2. Moyens diagnostiques

Plusieurs techniques sont disponibles pour le diagnostic de l'infection à BK virus.

En première intention, la mise en évidence par PCR quantitative de l'ADN du BK virus sanguin à un seuil supérieur à 10000 copies/ml (= $4 \log_{10}$ copies/ml) doit faire suspecter une néphropathie à BK virus. (39,40)

Par ailleurs, une PCR quantitative de l'ADN du BK virus peut également être effectuée dans les urines avec un seuil diagnostique supérieur à 10^7 copies/ml. De même, l'analyse cytologique sur urines fraîches peut mettre en évidence des decoy cells qui correspondent à de grandes cellules épithéliales tubulaires ou urothéliales comprenant de larges inclusions virales intranucléaires basophiles, une augmentation du rapport nucléo-

cytoplasmique et une margination de la chromatine. Leur présence est un marqueur d'activation et de réplication virale. Le seuil diagnostique est fixé à au moins 3 de ces cellules par champs selon les dernières recommandations. (40)

Le diagnostic de néphropathie avérée à BK virus est un diagnostic anatomopathologique qui repose sur la réalisation d'une ponction biopsie rénale.

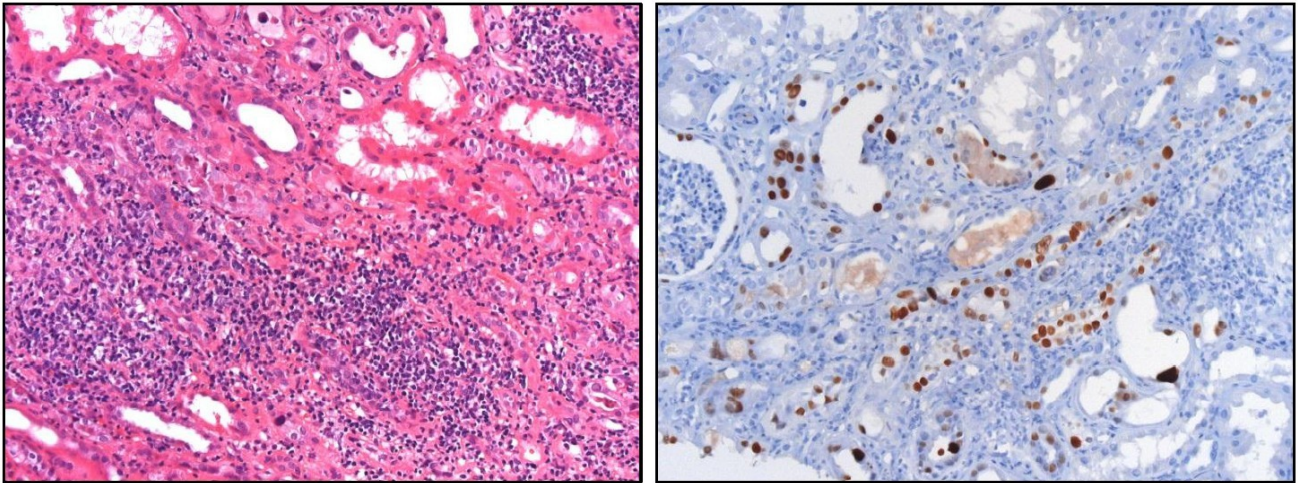
On retrouve la présence d'un infiltrat inflammatoire en microscopie optique presque purement mononucléaire composé de lymphocytes, plasmocytes et macrophages ; accompagné d'inclusions virales basophiles. (41)

Le diagnostic différentiel histologique est celui du rejet aigu notamment à médiation cellulaire.

L'étude de Buettner *et al.*, s'est intéressé à l'analyse de la population lymphocytaire composant l'infiltrat inflammatoire de 16 biopsies rénales de NBKV et 22 de rejet aigu à médiation cellulaire. Il apparaît que cet infiltrat est composé à la fois de lymphocytes T et B bien que les LT soient plus nombreux. La proportion de LT CD4+ (majoritairement polarisés Th2) est supérieure à celle des LT CD8+. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la répartition de la population lymphocytaire entre la néphropathie à BKV et le rejet aigu à médiation cellulaire.(42)

Le diagnostic définitif doit être attesté par la mise en évidence d'un effet cytopathogène viral et confirmé en immunohistochimie par le marquage sv-40 ou par hybridation in situ mettant en évidence la présence du génome viral.(39)

Ces lésions sont focales et prédominent dans la médulla. Ainsi, devant un possible biais d'échantillonnage, une ponction biopsie rénale négative n'exclut pas le diagnostic avec certitude. Le risque de faux négatifs chez des patients virémiques est compris entre 10 et 30%.(41)



*Figure 5 : Néphrite interstitielle induite par le BK virus (d'après Hagemann et al.(43))
Agrandissement original x200
A gauche : infiltrat interstitiel leucocytaire. A droite : immunomarquage sv40 positif.*

Plusieurs classifications anatomopathologiques évaluant la sévérité histologique de cette néphropathie tubulo-interstitielle ont été proposées. Les plus utilisées sont celles du Banff Working Proposal publiée pour la première fois en 2009 (44) et celle de l'American Journal of Transplantation publiée en 2013 (39). Les paramètres histologiques permettant de grader la néphropathie du stade A (précoce) au stade C (avancé) sont le degré et l'extension de : l'effet cytopathogène viral, l'inflammation interstitielle et la tubulite, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT).

BKVN stage	American Society of Transplantation (2013)	Banff working proposal (2009)
Stage/Class A	<ul style="list-style-type: none"> -Viral infection/cytopathic changes <25% -Interstitial inflammation <10% -Tubular atrophy <10% -Interstitial fibrosis <10% 	<ul style="list-style-type: none"> -Viral infection detected -Minimal tubular epithelial cell lysis -No acute tubular necrosis -Chronicity score <ci3 and <ct3
Stage/Class B	<ul style="list-style-type: none"> -Viral infection/cytopathic changes 11-50% -Interstitial inflammation 11-50% (B1 11-25%, B2 26-50% and B3 >50%) -Tubular atrophy <50% -Interstitial fibrosis <50% 	<ul style="list-style-type: none"> -Viral replication in cortex or medulla -Tubular epithelial cell lysis -Viral acute tubular necrosis -Chronicity score <ci3 and <ct3
Stage/Class C	<ul style="list-style-type: none"> -Variable viral infection/cytopathic changes -Variable inflammation -Tubular atrophy >50% -Interstitial fibrosis >50% 	<ul style="list-style-type: none"> -Viral replication in cortex or medulla -Chronicity score = ci3 and ct3

Figure 6 : Stades histologiques de la néphropathie à BK virus (adapté d'après Sawinski et al. (25))

Dans leur étude, Dranchenberg *et al.* ont retrouvé une corrélation significative entre la perte de greffon et : une tubulite marquée, une FIAT étendue à plus de 50% de la biopsie. Le pourcentage de la biopsie atteint par un effet cytopathogène virale n'était, quant à lui, pas corrélé avec la survie du greffon. (41)

Dans une étude plus récente, Sanders *et al.* ont étudié l'association entre la sévérité histologique de la NBKV et la perte de greffon sur 20 biopsies de patients greffés. Une perte de greffon était observée chez 5 patients sans qu'une association statistiquement significative ne soit mise en évidence avec le grade histologique de la néphropathie ($p=0,49$). Cependant, il faut garder en mémoire le caractère focal et variable de la néphropathie et le faible effectif de cette étude monocentrique. (45)

3. Stratégies de dépistage

La mise en œuvre d'une stratégie de dépistage en pré-transplantation, avec notamment la détermination du statut sérologique vis-à-vis du BK virus chez le donneur et le receveur, qui pourrait permettre de stratifier le risque infectieux en post-transplantation (supérieur notamment, comme pour le CMV, en cas de séropositivité du donneur et séronégativité du receveur(46)), n'est pas recommandée en pratique courante devant l'absence de traitement antiviral efficace à proposer pour prévenir une potentielle primo-infection ou réactivation.(40)

En post-transplantation, la stratégie de dépistage proposée par les KDIGO en 2009 suggérait la réalisation d'une PCR quantitative plasmatique au moins une fois par mois les premiers 3 à 6 mois post-transplantation puis tous les 3 mois jusqu'à la fin de la première année. (47)

Les recommandations suivantes, publiées par Hirsch dans l'American Journal of Transplantation en 2013 (39) et récemment mises à jour en 2019 (40), suggèrent la réalisation d'une PCR quantitative plasmatique (ou autre option de dépistage urinaire) mensuellement pendant 9 mois, trimestriellement jusqu'à la deuxième année post-transplantation puis annuellement jusqu'à la fin de la cinquième année.

Une virémie à BK virus supérieure à $3 \log_{10}$ cp/ml confirmée à deux reprises en moins de trois semaines ou supérieure à $4 \log_{10}$ cp/ml sur un seul prélèvement doit conduire d'emblée à une réduction de l'immunosuppression si le patient ne présente pas d'altération de la fonction rénale et n'est pas à haut risque immunologique. Dans le cas contraire, il doit bénéficier d'une ponction biopsie rénale préalable à toute baisse de l'immunosuppression à la recherche d'un rejet aigu.

Cette stratégie permettrait ainsi l'identification de 80 à 90 % des patients à risque de développer une néphropathie à BK virus avant l'apparition d'une altération de la fonction du greffon.(40)

4. Stratégies de prise en charge

Différentes stratégies sont proposées pour la prise en charge de la néphropathie à BK virus, toutes accompagnées d'une évaluation hebdomadaire de la créatinine et bimensuelle de la PCR sanguine du BK virus. (40)

La diminution de l'immunosuppression, indiquée en première intention, est la stratégie qui a été la plus étudiée. (40)

Plusieurs schémas ont été testés : la diminution première de l'anticalcineurine (48), de l'antimétabolite (49) ou encore leur diminution simultanée (50). Chacune a montré des résultats satisfaisants en termes de clairance virale, fonction du greffon et survenue de rejet aigu. Le risque de rejet aigu n'apparaît pas significativement augmenté par la baisse de l'immunosuppression chez les receveurs présentant une néphropathie à BK virus, évalué entre 4.3% et 14.6% dans les études. (40,51)

En 2018, une étude américaine de la Mayo Clinic s'est intéressée à l'apparition de DSA de novo, de rejet aigu à médiation humoral et de perte de greffon sur une cohorte de 904 patients transplantés rénaux.(52) Après un suivi médian de 4 ans, 43 patients ont développé une néphropathie avérée à BK virus, 30 ont développé une virémie à BKV isolée (>15000 copies/ml) et 831 patients sont restés indemnes d'une atteinte par le BKV. La virémie isolée et la néphropathie à BKV étaient toutes deux prises en charge par une réduction de l'immunosuppression selon les recommandations de l'AJT(39,40).

L'apparition de DSA de novo a été retrouvée chez 6 patients (14%) avec NBKV, 1 patient (3,3%) avec virémie et 53 patients (6,4%) indemnes d'une atteinte à BKV. En analyse multivariée, la néphropathie à BK virus, mais pas la virémie isolée, était identifiée comme un facteur prédictif indépendant du développement de DSA de novo (HR : 3,75 [1,43 ;8,19]). Trois des 6 patients atteints d'une NBKV et ayant développé des DSA de novo ont présenté un rejet aigu à médiation humoral.

D'autres stratégies sont évoquées dans les recommandations telles que le switch du tacrolimus vers la ciclosporine ou du MMF vers un inhibiteur de mTor, basées sur des études in vitro ou de petites séries de patients(12,53,54). Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune étude randomisée permettant d'établir la supériorité d'une de ces stratégies face aux autres.

La revue de la littérature réalisée en 2010 par Johnston incluant 40 études (dont seulement 3 randomisées) a analysé l'effet de la réduction de l'immunosuppression seule ou en association avec un ou plusieurs traitement(s) adjuvant(s) : le leflunomide, le cidofovir, la ciprofloxacine ou les immunoglobulines polyvalentes.

Elle ne montrait aucun avantage sur la survie du greffon à l'adjonction de ces thérapeutiques dans la prise en charge de la NBKV. (55)

D'après les dernières recommandations de l'AJT, bien qu'aucune étude randomisée n'ait prouvée leur efficacité, l'utilisation de traitements adjuvants tels qu'évoqués ci-dessus, peut être discutée notamment en cas de persistance d'une virémie haute soutenue en dépit d'une diminution et/ou d'une modification de l'immunosuppression initiale.(40)

Une étude publiée en 2017 comparant un groupe de 28 patients transplantés rénaux ayant bénéficié d'une prise en charge « conventionnelle » de leur NBKV (diminution de l'immunosuppression et/ou switch vers ciclosporine ou inhibiteur mTor et/ou adjonction de leflunomide, cidofovir, ciprofloxacine) et un groupe de 22 patients ayant bénéficié en plus d'un traitement par IgIV, a montré un effet bénéfique sur la clairance virale de l'utilisation d'IgIV et du switch vers la ciclosporine. (56)

IV. Objectifs de ce travail et article en anglais

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer, chez les patients transplantés rénaux présentant une virémie à BK virus de plus de $3 \log_{10}$ copies/ml avec ou sans néphropathie associée, l'impact sur la survie du greffon d'un switch du tacrolimus vers la ciclosporine, en comparaison aux autres stratégies thérapeutiques utilisées dans notre centre.

Nous nous sommes fixés comme objectif secondaire d'évaluer également l'impact du switch du tacrolimus vers la ciclosporine sur : la clairance virale, la fonction du greffon, l'émergence de DSA et la survenue de rejet aigu.

L'article ci-joint sera soumis prochainement.

Impact of the conversion from tacrolimus to cyclosporine on BK virus infection in renal transplant recipients

Amandine Ydée, Marine Van Triempont, Rémi Lenain, Marc Hazzan

Department of Nephrology, CHRU (Regional University Hospital Center), Lille

Abstract

Background : In kidney transplantation, BK virus infections have significantly increased with the development of a tacrolimus-mycophenolate combined therapy, when compared to the cyclosporine era. The treatment of BK virus infections relies on a reduction of immunosuppression, which increases the risk of acute rejection. The aim of this study was to compare conversion from tacrolimus to cyclosporine versus minimization of immunosuppression, in kidney transplant recipients presenting a BK viremia, with or without nephropathy.

Methods : Seventy-seven kidney transplant recipient with BK viremia (> 1000 copies/ml), with or without BK virus associated nephropathy, were retrospectively included in this study and divided into 2 groups according to the therapeutic strategy: 1) switch from tacrolimus to cyclosporine (n=35), and 2) minimization of immunosuppression (n=42).

Results: After a 4-year median follow-up time, death-censored graft survival was significantly improved after conversion from tacrolimus to cyclosporine (83.1% [63.7%-102.4%] vs 52.5% [22.7%-82.4%] in the minimization group, p=0.02), and viral clearance was increased (p=0.02). In multivariate analysis a strong trend towards graft survival improvement was associated with cyclosporine conversion (HR = 2.71 [0.98 – 7.47], p=0.05) although the risk of acute rejection was slightly higher.

Conclusion: These results suggest that conversion from tacrolimus to cyclosporine could be a safe and efficient strategy to treat BK virus infection in kidney transplantation. A prospective randomized trial is still needed to confirm this finding.

Introduction

Kidney transplantation is the preferred treatment for patients with end-stage renal disease.

(1) It offers a survival benefit, lower socio-economic costs, and improves quality of life.

(2,3)

New immunosuppressive drugs, *i.e* anticalcineurins and mycophenolate, have significantly reduced the incidence of acute rejection (4) and increased graft survival (5).

However, immunosuppression is associated with serious adverse effects including cardiovascular disease, neoplasia and infectious diseases, particularly viral opportunistic viral infections. (6)

BK virus nephropathy was a rare complication in the cyclosporine era.

The tacrolimus-mycophenolate combination therapy seems to have significantly raised its incidence during last years, leading to the hypothesis that these molecules could directly favor the BK virus replication. (7)

The 2 main sources of BK virus infection in kidney transplant recipients seem to be a reactivation of the latent virus in the recipient's urothelium, or direct donor-to-recipient transmission (primary infection). (8)

BK virus reactivation is usually asymptomatic in kidney recipients as suggested by the urinary excretion of the virus in 35-40% of patients. BK viremia is less frequent, detected in 10-15% of the kidney transplant patients, but the main risk lies in the progression to a tubulo-interstitial nephropathy, BK virus associated nephropathy (BKVAN), in 5% of patients. (9)

Immunosuppression minimization is currently the first-line strategy to manage BKVAN(10). Alternative options such as conversion from tacrolimus to cyclosporine, from mycophenolate to mTor inhibitors or Leflunomide, and cidofovir or intravenous immunoglobulins have been proposed, but are mostly based on *in vitro* data or small case series (11–14) and no strong evidence supports any of these alternatives.

The aim of this retrospective study was to evaluate the impact of a conversion from tacrolimus to cyclosporine, in renal transplant recipients presenting a BK viremia, with or without BKVAN, on graft outcome and viral infection.

Materials and Methods

Study Population

Adult kidney recipients between November 2006 and December 2018, followed in our center with a BK virus (BKV) viremia $> 3 \log_{10}$ cp/ml associated or not with BKV nephropathy (BKVAN) were included.

The exclusion criteria were: (i) patients who had undergone ABO and/or HLA desensitization, (ii) mTor inhibitor-based treatment, (iii) patients having already received the therapeutic strategy studied prior to the diagnosis of BKV infection, (iv) graft loss prior to the initiation of a therapeutic change..

Study Design

Our study was single-centered and retrospective, using a case-control historical cohort. Two groups were compared according to the therapeutic strategy applied:

(i) In the main treatment group, patients were switched from tacrolimus to cyclosporine, possibly combined with a second therapeutic change later on (switch from MMF to Leflunomide) .

(ii) The control group received an alternative treatment in accordance with our center's practices. This included one of the following : immunosuppression minimization, switch from tacrolimus or MMF to a mTOR inhibitor, switch from MMF to Leflunomide, adjuvant treatment with Cidofovir.

Primary and secondary endpoints

The primary endpoint was death-censored graft survival. Graft loss was defined as return to dialysis or pre-emptive retransplantation.

Secondary endpoints were clearance of BK viremia defined by a decrease in viremia below the laboratory's quantitative detection threshold value of $2.7 \log_{10}$ cp/ml (= 500

cp/ml), occurrence of acute rejection, de novo DSA occurrence, renal function (Glomerular Filtration Rate estimated via MDRD formula).

Data Collection and Follow-up

Clinical and biological data was collected from handwritten and computerized medical records. A data extraction was carried out using the Biomedicine Agency's CRISTAL application. This collection was declared to the national information science and liberties commission (CNIL number: 2214185).

Data collected:

At the time of kidney transplantation: age, gender, BMI, blood group, Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr Virus (EBV) serological status for both donor and recipient, ESRD etiology, number of previous kidney transplants, other organ transplants, donor type (living or deceased), HLA sensitization, HLA matching, cold ischemia time, warm ischemia time, graft preservation method (cold storage or perfusion machine).

During initial hospitalization: induction regimen, delayed graft function (defined as the need for dialysis during the first week, except in the case of life-threatening hyperkalemia).

At the time of diagnosis of BKV infection: plasma BK viral load performed by quantitative PCR (qPCR) and quantified as \log_{10} copies/ml, estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) calculated with the MDRD formula, immunosuppressive regimen, tacrolimus trough levels (ng/ml), therapeutic strategy for BK viremia, history of acute rejection, existence of BKVAN.

During follow-up: estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), plasma BK viral load, therapeutic strategy for BK viremia, de novo DSA occurrence.

Patients were followed until clearance of BK viremia was obtained, graft loss or death.

Biological values were retrospectively collected at the time of first positive BK viremia, then at 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months from diagnosis.

Immunosuppression regimen

Induction treatment in our center relies on anti-thymocyte globulin (ATG) for patients with a high immunological risk or basiliximab in case of low immunological risk.

All patients received tacrolimus, mycophenolate mofetil and corticosteroid. Tacrolimus was started at 0.15 mg/kg/day on day 3 post-transplantation in the case of an ATG induction, and on day 1 in the case of basiliximab induction. Initial tacrolimus trough level targets (T₀) were between 8 and 12 ng/ml. After hospital discharge, tacrolimus T₀ targets were initially reduced to 8-10 ng/ml, and after 3 months they were brought down to 5-7 ng/ml.

Mycophenolate mofetil was initiated on day 1 at a recommended dose of 750 mg BID.

Patients initially received methylprednisone (500 mg on day 1, and 250 mg on day 2 post-transplantation) followed by a 20 mg daily dose of prednisone. Steroids were withdrawn on day 7 for low immunologic risk recipients unless they had presented delayed graft function or acute rejection. Otherwise, steroids were progressively decreased to 0.1 mg/kg/day.

All recipients received Trimethoprim/Sulfamethoxazole for Pneumocystis prophylaxis during the first 3 months post transplantation, and valganciclovir for CMV prophylaxis during the first 6 months according to their CMV status.

Diagnosis of BK virus infection

Plasma viral load was monitored by quantitative PCR after transplantation. Follow up points were: 1, 2, 3, 6, 12 months, and then annually during 5 years.

In 2015, the BKV viral load became precisely quantifiable using qPCR. Prior to 2015, the exact quantification of the viral load was only available for values greater than 2.7 log₁₀

copies/ml (=500 copies/ml). This threshold was therefor considered as a the viral clearing criterion.

When the viral load was above $3 \log_{10}$ cp/ml, a kidney biopsy was performed, and treatment was immediately modified.

BKVAN was defined as basophilic viral inclusions in renal tubular epithelial cells and glomeruli (Haematoxylin Eosin staining) and confirmed by the detection of the sv40 antigen on at least 2 biopsy cores, according to the Banff criteria.

If a graft biopsy could not be performed (patient refusal, unfavorable risk/benefit ratio), recipients were considered as only viremic.

Management protocol of BK virus infection

Before 2013, various therapeutic strategies were applied such as: (i) immunosuppression minimization (30% decrease of calcineurin inhibitor dose to reduce tacrolimus T0 below 6 ng/ml or cyclosporine T2 below 600 ng/ml), (ii) switch from tacrolimus or MMF to mTor inhibitors, (iii) switch from MMF to leflunomide, (iv) adjuvant therapy with cidofovir.

First-line treatment was left to the physician's discretion.

After 2013, the first-line therapeutic strategy was immunosuppression minimization. BKV-PCR was then assessed after one month. If the viral load did not decrease, a conversion from tacrolimus to cyclosporine was implemented. The cyclosporine initial dose was 4 to 5 mg/kg/day, later adjusted to obtain a T2 concentration between 600 and 800 ng/ml.

If the viral load did not decrease one month later, a conversion from MMF to leflunomide was performed (20 to 40 mg/day, secondarily adapted to target plasma concentrations between 20 and 80 ng/ml).

Statistical Analysis

Baseline comparisons were performed using Student t-tests or chi2 tests for quantitative or categorical variables, respectively. Survival curves were obtained by Kaplan Meier estimator (15) and compared using the log-rank test. A Cox's proportional hazard model (univariate selection $p < 0.20$; multivariate backward selection $p < 0.05$) was used to investigate the relationship between treatment groups and graft survival assessed by the corresponding hazard ratio (HR). The log-linearity assumption was graphically tested. The proportional hazard assumption was graphically assessed by plotting log-minus-log curves. Probabilities of clearance of BK viremia, graft rejection and de novo DSA occurrence were estimated using the Aalen-Johansen estimator (16) to account for death or graft loss as competing events. Cumulative incidence functions were compared using the Gray test. Statistical analyses were performed using R 3.6.3 (17).

Results

Study Population

Eighty-two patients were included in this study. Five were excluded from analysis for the following reasons: HLA desensitization protocol ($n=1$), mTor inhibitor-based immunosuppression ($n=1$), conversion to cyclosporine prior to BK viremia ($n=2$), and graft loss prior to treatment ($n=1$). As depicted in the flow-chart (Figure 1) 77 patients were analyzed.

General characteristics of the study population are described in Table 1. 35 were switched from tacrolimus to cyclosporine (treatment group) as primary treatment (13 were later switched from MMF to Leflunomide). Among the 42 remaining patients (control group) 20 received immunosuppression minimization alone, 16 were switched to mTOR inhibitors and 6 received adjuvant treatment (cidofovir or leflunomide) (Table 2).

In 49 recipients (63.6%) a BKVAN was proved by graft biopsy.

The 28 (36.4%) remaining patients composed the group with isolated BK viremia (no biopsy: n=7, no BKVAN on biopsy: n=21).

During follow-up (median: 3.99 years [Q1Q3: 1.82 – 7.40]), 27 graft losses and six deaths occurred.

Baseline characteristics

Comparison of the treatment (switch to cyclosporine) and control (alternative strategy) groups (Table 3) shows that the "switch to cyclosporine" strategy was mainly used after 2013 (95,29%), in contrast with "alternative strategies" that were prescribed before 2013 (95,24%).

Patient baseline characteristics did not significantly differ. 20 (57.14%) and 29 (69.05%) presented with a BKVAN, and 15 (42.86%) and 13 (30.95%) had an isolated BK viremia, in the treatment and control group, respectively (p=0.40).

Initial BK viral loads were similar in both groups ($4.50 \pm 0.58 \log_{10}$ cp/ml vs $4.78 \pm 0.74 \log_{10}$ copies/ml, p=0.08) as were induction regimen and immunosuppression at the time of diagnosis of BKV infection. Tacrolimus T0 trough levels were concentration equivalent (7.44 ± 3.44 ng/ml vs 6.94 ± 2.71 ng/ml, p=0.52). The mean time from transplantation to diagnosis of BKV infection was 398 ± 439 and 511 ± 516 days in the treatment and control group, respectively (p=0.30).

Graft Survival

During follow-up, 27 grafts were lost (5 in the cyclosporine group and 22 in the control group) and 6 patients died (1 in the cyclosporine group and 5 in the control group).

Unadjusted death-censored graft survival curves are shown in Figure 2. Graft survival was significantly higher in the cyclosporine group (p=0.02).

In the multivariate analysis, conversion from tacrolimus to cyclosporine was no longer a protective factor (Table 4), although the p-value was close to significance (HR = 2.71 [0.98 – 7.47], p=0.05). High BK viremia load at diagnosis and BKVAN both emerged as risk

factors for graft loss (HR: 2,11 [1,17 – 3,78], p=0,01 and HR = 3.33 [1.09 – 10], p=0.03, respectively).

Clearance of BK viremia

Among the 77 patients, 44 reached viral clearance: 24 in the cyclosporine group (68.57%) and 20 in the control group (47.62%).

Median time to viral clearance for these patients was estimated at 188 days (interquartile: 112-315 days) for the cyclosporine group, and 230 days (interquartile: 105-414 days) for the control group.

The viral clearance was more likely to occur in the cyclosporine group (p=0.02, Figure 3).

The evolution of BK viremia for each group during the 6 months following diagnosis is modeled by box plot (Figure 4). The median BK viremia tended to be lower for the cyclosporine group especially 6 months after diagnosis.

Taken together, this data suggests a higher probability of viral clearance and a shorter clearance time after cyclosporine conversion.

Factors associated with viral clearance are reported in Table 4. In multivariate analysis, the treatment strategy did not appear to be significantly associated with viral clearance (HR: 0.56 [0.27 – 1.13], p= 0.10). Isolated BK viremia (HR: 2.72 [1.28 – 5.81], p=0.04), longer cold ischemia time (HR: 1.05 [1.00 – 1.11], p = 0.04), and Donor positive/Recipient negative CMV serological status (HR: 4.99 [1.83 – 13.64], p<0.01) were significantly associated with viral clearance.

Occurrence of acute rejection

During follow-up, 19 patients experienced acute rejection episode: 12 in the cyclosporine group (34.28%) and 7 in the control group (16.66%).

The probability of acute rejection during follow-up appeared to be higher for patients in the cyclosporine group (p<0.01, Figure 5).

In multivariate analysis, an alternative treatment strategy, other than switching from tacrolimus to cyclosporine, remained significantly associated with a lower risk of acute rejection (HR: 0.24 [0.08 – 0.77], p=0.02) as well as a higher cold ischemia time (HR: 0.93

[0.86 – 0.99], $p=0.04$). Acute rejection prior to BKV infection was identified as a risk factor for acute rejection recurrence (HR: 14.24 [4.76 – 42.57], $p<0.01$).

DSA occurrence and Graft function

During follow-up, de novo DSAs occurred in 10 patients, all after conversion from tacrolimus to cyclosporine, implying that the development of DSAs was significantly higher in that group ($p<0.01$, Figure 6).

Graft function outcome is depicted in the Figure 7. Median glomerular filtration rate was higher in the cyclosporine group, especially after 4 to 6 months post conversion, but the difference did not reach significance.

Discussion

The present study found that conversion from tacrolimus to cyclosporine improves graft survival in kidney transplant recipients with a BK viremia (1000 copies/ml) compared to other therapeutic strategies. Switching from tacrolimus to cyclosporine was associated with a higher probability of viral clearance. However, these results were no longer significant in multivariate analysis.

Some data suggests that cyclosporine could be relevant in the treatment of BK viremia in transplant recipient.

First of all, in vitro studies showed a dose-dependent direct antiviral effect of cyclosporine that inhibits BKV replication. Indeed, in VeroE6 cells infected with BKV, cyclosporine suppresses the primary BKV infection peak, and inhibits viral reactivation. (18)

Moreover, cyclosporine inhibits both LT-antigen expression and reduces post-infection BK viral load in immortalized human tubular epithelial cells (HK2) (19)

Also, observational cohort and registry studies found a lower incidence of BKV infections in kidney transplant recipients receiving a cyclosporine-based regimen when compared to a tacrolimus-based immunosuppression.

For instance, in the study achieved by Dharnidharka et al. involving almost 50,000 patients from OPTN registry, the BKV infection prevalence was 1.71% for patients receiving cyclosporine versus 3.87% under a tacrolimus-based regimen, and 2.72% for a calcineurin inhibitors free immunosuppression ($p < 0.01$). (20)

Gard et al. investigated the frequency of BKV complications over a 24-month period in 358 renal transplant recipients treated with mycophenolate associated to either cyclosporine or tacrolimus.

The BKV viremia incidence was equivalent in both groups (cyclosporine: 22% vs tacrolimus: 21.6%, $p = 0.9$). However, the BKVAN incidence was significantly lower with cyclosporine (2.1%) compared to tacrolimus (6.6%, $p = 0.03$) and viral clearance was faster. On the other hand, the biopsy proven acute rejection incidence was higher in the cyclosporine group (19.9% vs. 10.8%, $p = 0.02$), but renal function and graft survival were similar in both groups. (21)

A retrospective case-control historical cohort study conducted by Kable et al. evaluated the efficacy of IVIG in kidney transplant recipients with BKVAN receiving different therapeutic strategies: reduced immunosuppression, conversion from tacrolimus to cyclosporine, conversion from mycophenolate to leflunomide, oral ciprofloxacin, or intravenous cidofovir. Among 50 patients with BKVAN, 28 were switched from tacrolimus to cyclosporine and only 7 did not receive IVIG. Multivariate analysis demonstrated independent benefit of cyclosporine conversion and IVIG therapy. (22)

Recently, a prospective interventional Chinese study assessed BKV clearance in blood and tissue after conversion from tacrolimus to cyclosporine in 24 kidney transplant recipients with BKVAN. All patients achieved a blood viral clearance (< 1000 copies/ml) after 2.7 ± 2 months. No graft loss was observed during the 2-year follow-up. Two acute rejection episodes occurred, both related to non-compliance. However the absence of a control group and the small sample size do not allow to conclude on the safety and efficacy of this strategy. (23)

Initial studies comparing tacrolimus to cyclosporine regimens revealed a benefit in favor of tacrolimus on graft survival and a dramatic reduction of acute rejection incidence. (4)

In vitro comparison of tacrolimus to cyclosporine showed a reduced T-cell CD28 expression and an inhibition of Th1 responses which might explain the reduced incidence of acute cellular rejection. (24,25)

In protocol biopsies, tacrolimus was associated with a reduction of the CD3+ T cells and monocytes/macrophages infiltrates. (26) However, despite evidence that tacrolimus seems more efficient than cyclosporine in the treatment of humoral rejection (27), the B cells infiltrates were similar between groups.

During follow-up, de novo DSA occurrences were more common after cyclosporine conversion. However, this result should be interpreted according to the studied period. Indeed, switch from tacrolimus to cyclosporine was mainly prescribed in the recent era (after 2013). Thus, the difference might be partly related to a better DSA detection due to the technique improvement, and a larger use of single antigen tests.

Clinical trials have described a higher incidence of de novo DSAs in cyclosporine-treated recipients, compared to tacrolimus. Indeed, Sahutoglu et al. found de novo DSAs in 35/118 kidney transplant recipients. The incidence of class II, but not class I DSAs, was higher under cyclosporine than under tacrolimus. However, the incidence of cellular or humoral acute rejection was not significantly increased with cyclosporine (28).

Despite this higher incidence of de novo DSAs the conversion from tacrolimus to cyclosporine was associated with a better renal function.

In studies comparing tacrolimus to cyclosporine, patients receiving tacrolimus reached a higher glomerular filtration rate at two years' follow-up and in multivariate analysis, tacrolimus was an independent factor associated with better renal function.(29)

The tacrolimus era is associated with the outbreak of BKVAN, which is identified as a risk factor for graft loss, as well as acute rejection. (30,31)

Parajuli et al. compared the outcome of 96 BKVAN cases in 256 patients who experienced a biopsy-proven acute rejection. The 5-years rates of graft loss were similar in both groups, but the 3-years renal function was significantly lower in the BKVAN group suggesting that the deleterious impact of BKVAN is at least as important as the graft rejection. (31)

Immunosuppression minimization is recommended for BKVAN, but carries the risk of acute rejection, which could partly account for the risk of graft loss. (32,33) Indeed, the incidence of T-cell mediated rejection after minimization ranges from 4.3% to 14.6% (10),

de novo DSAs occur in 14% of the patients, of which 50% develop antibody-mediated rejection. (30)

Conversely, other studies examining immunosuppression minimization in BKV infected recipients receiving cyclosporine or tacrolimus did not find a significant risk of acute rejection. (32,34)

The present study is, to the best of our knowledge, the first European study that assessed the conversion from tacrolimus to cyclosporine in order to treat BKV infection in kidney transplant recipients. It is also the first study, as far as we know, that compared graft survival, rather than viral clearance, to other recommended strategies.(10)

We chose a BKV PCR threshold above 1000 copies/ml, which is proposed by Hirsch *et al.* to identify a probable BKVAN (defined as plasma load > 1000 copies/ml in 2 consecutive measurements within 3 weeks (10)), with or without a biopsy-proven BKVAN. Indeed, due to possible focal lesions, biopsy has a limited sensitivity and false-negatives are reported in 10% to 30% of patients (35) despite a high viral load (> 10000 copies/ml) defining presumptive nephropathy. (10,36)

The present work has several limitations. First, it is a case-control cohort study and no randomization was performed. Nevertheless, study groups were comparable for all BK risk factors at baseline except for the transplant period, due the nature of the design, and potential confounding factors were collected for adjustment in the multivariate analyses. Second, the small sample size of this single-center study did not allow to conclude that cyclosporine conversion has a beneficial impact on graft survival although a trend does seem to exist. A prospective multi-center study would increase the statistical power and provide external validation of the results.

In conclusion, our data suggests that conversion from tacrolimus to cyclosporine in kidney transplant recipients presenting a BKVAN could improve graft survival. A prospective multicenter interventional study is needed to investigate this strategy.

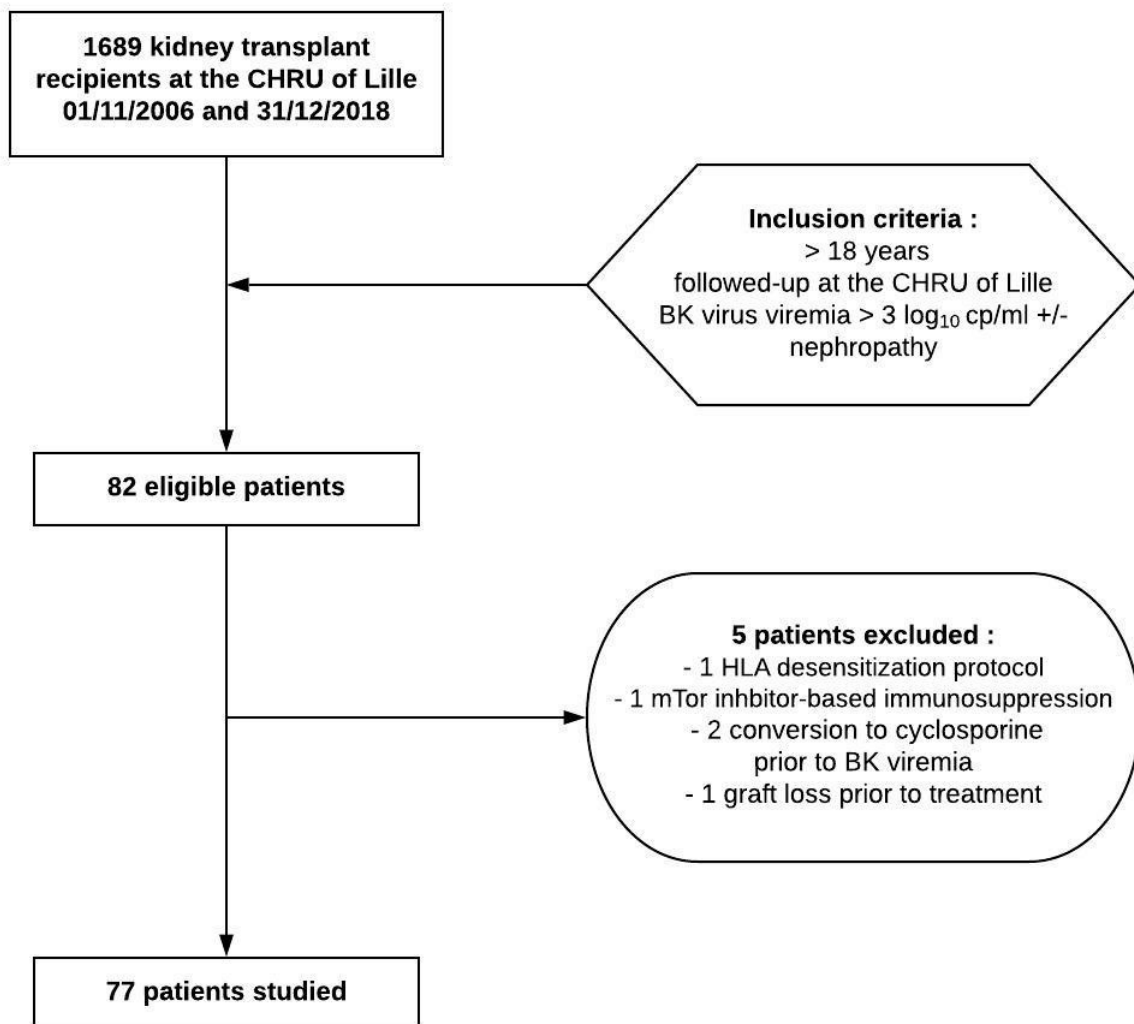


Figure 1 : Study population flow chart

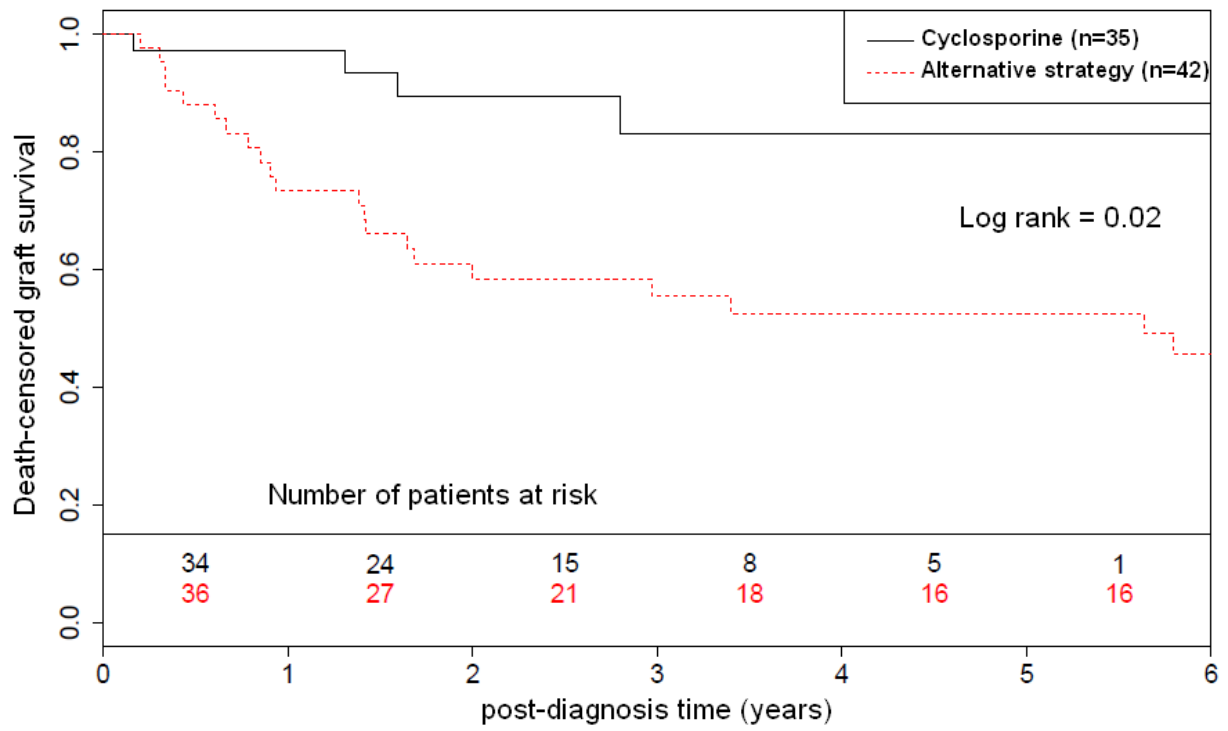


Figure 2 : Death-censored graft survival in the two groups

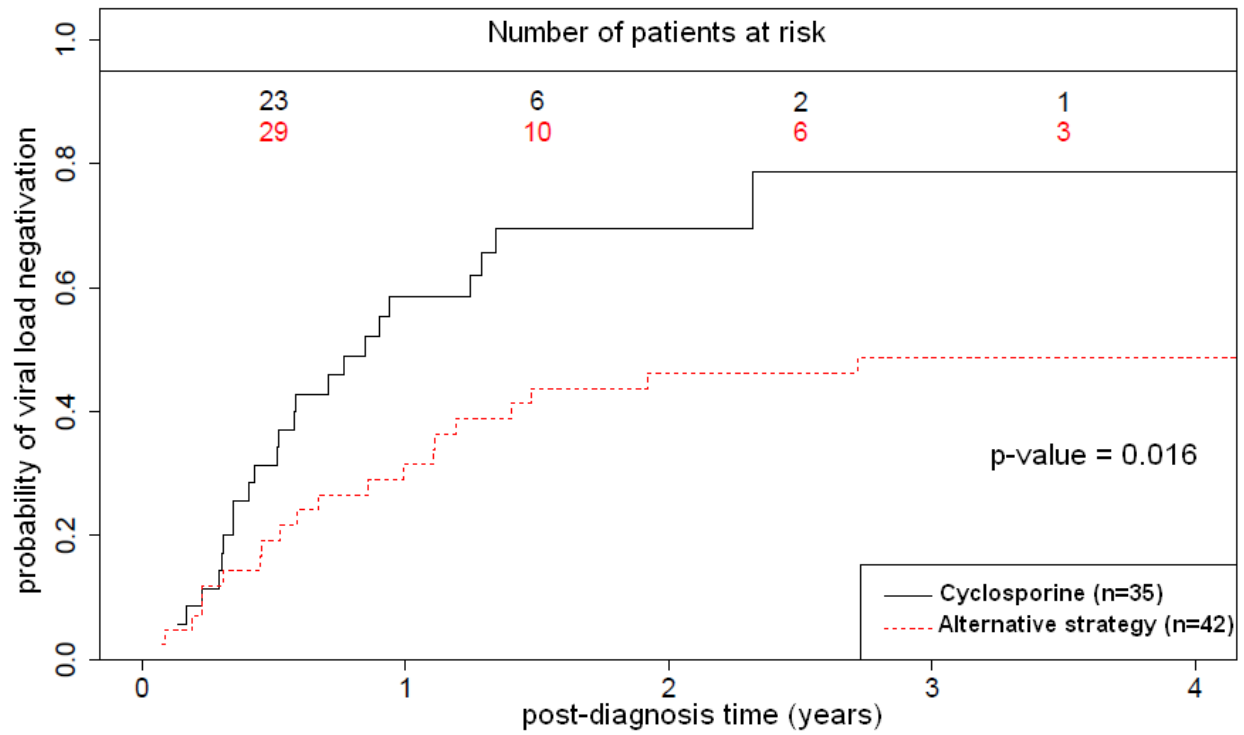


Figure 3 : Probability of BKV clearance in the two groups, considering the competitive risk of graft loss or death.

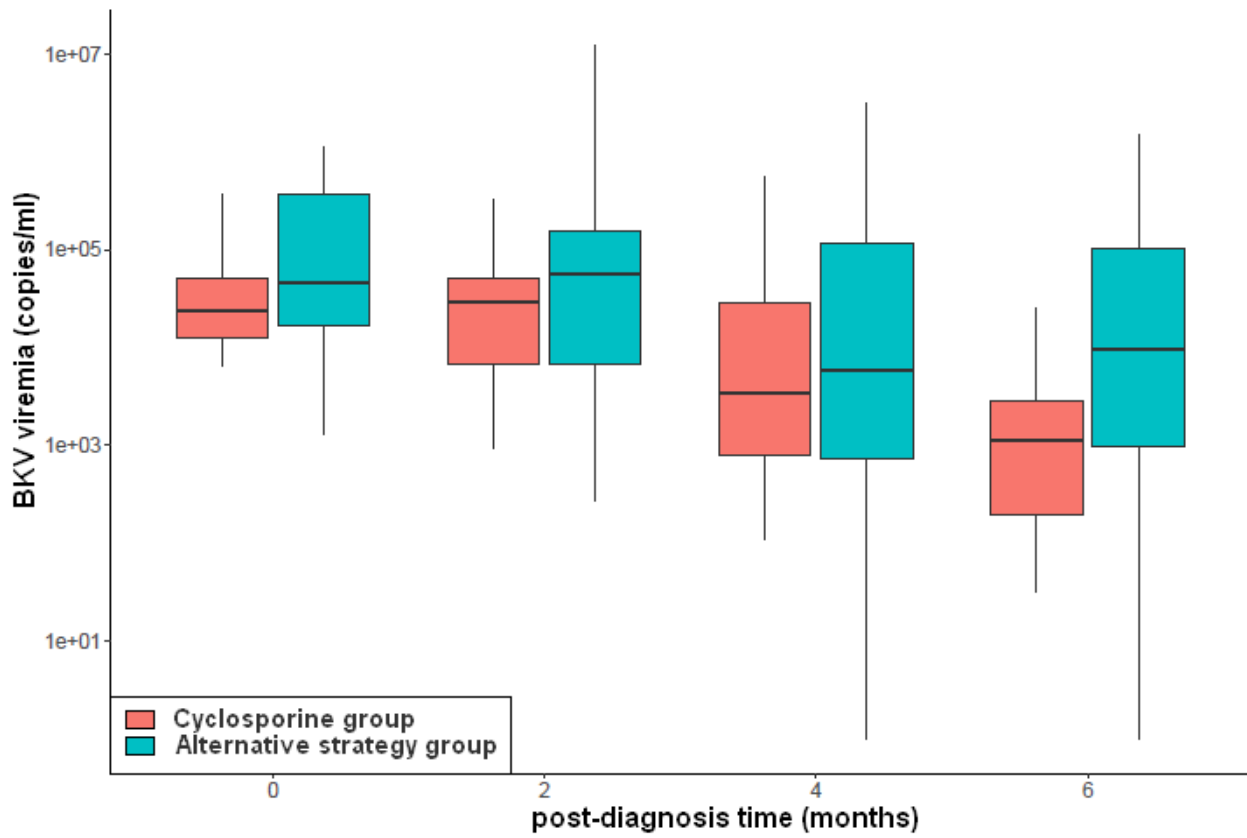


Figure 4: Outcome of BKV viremia at diagnosis and at 2,4 and 6 months post-diagnosis in the two groups.

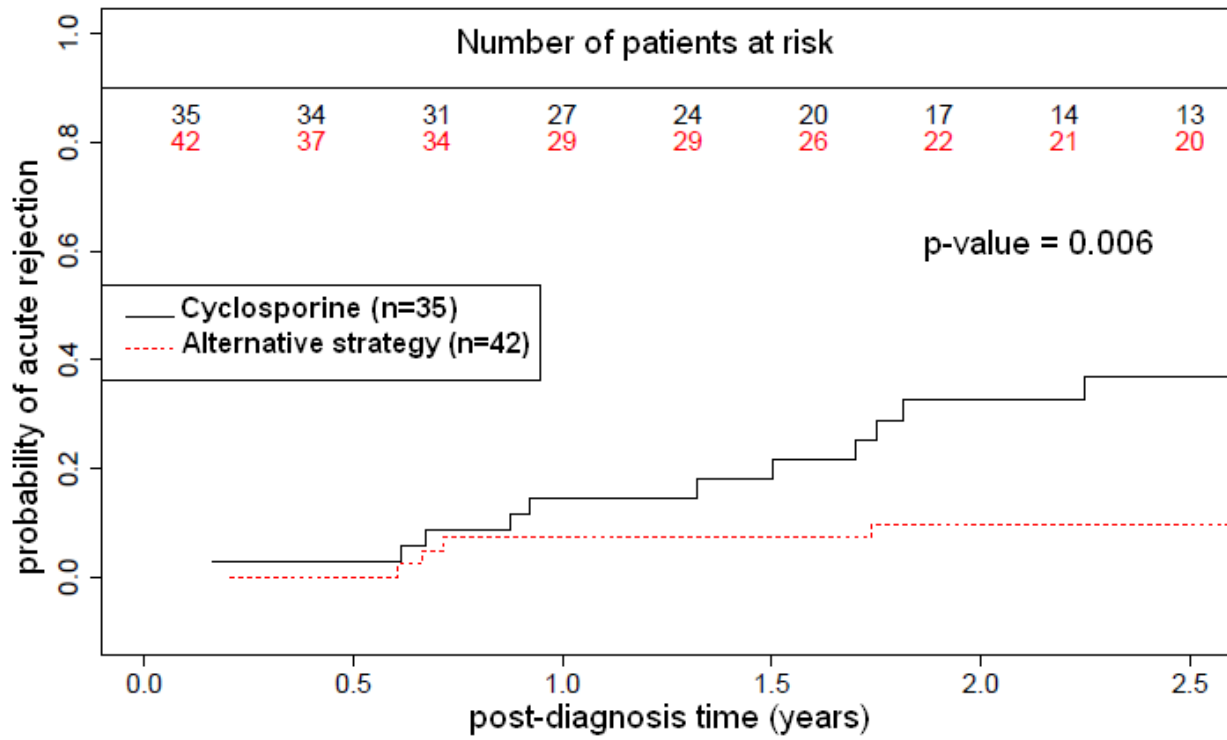


Figure 5: Probability of acute rejection in the two groups, considering the competitive risk of graft loss or death.

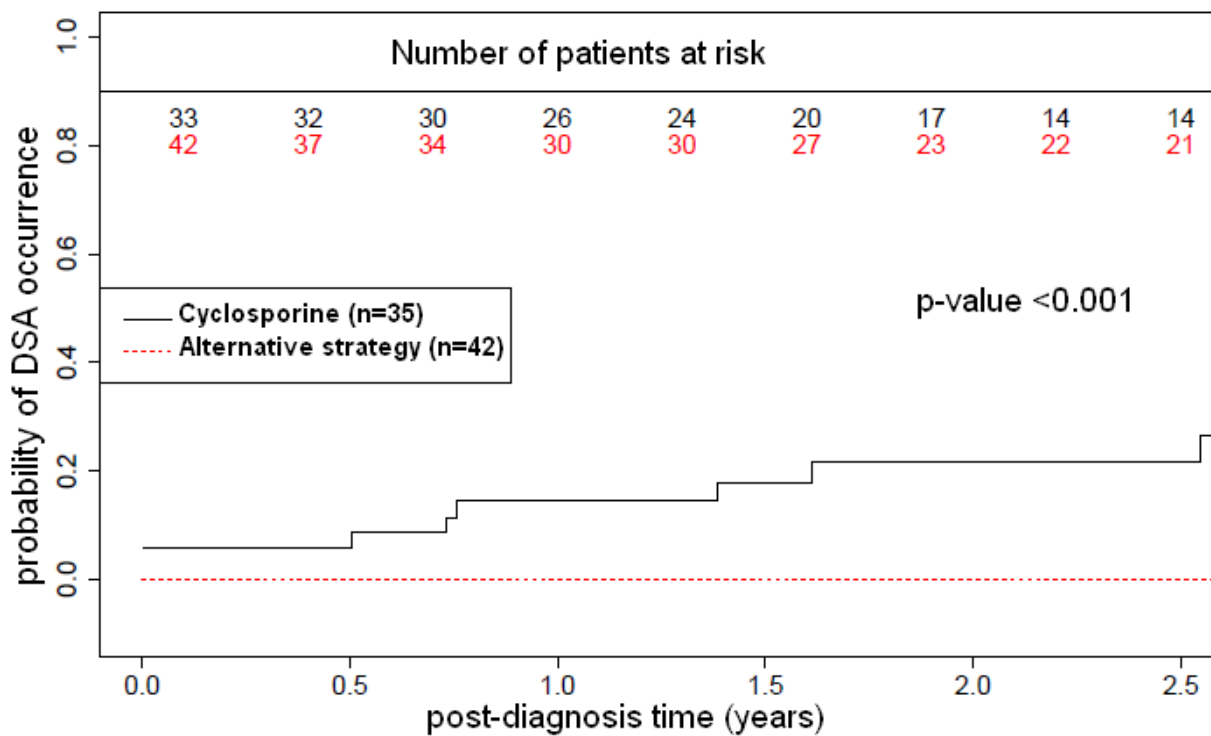


Figure 6: Probability of de novo DSA occurrence in the two groups, considering the competitive risk of graft loss or death.

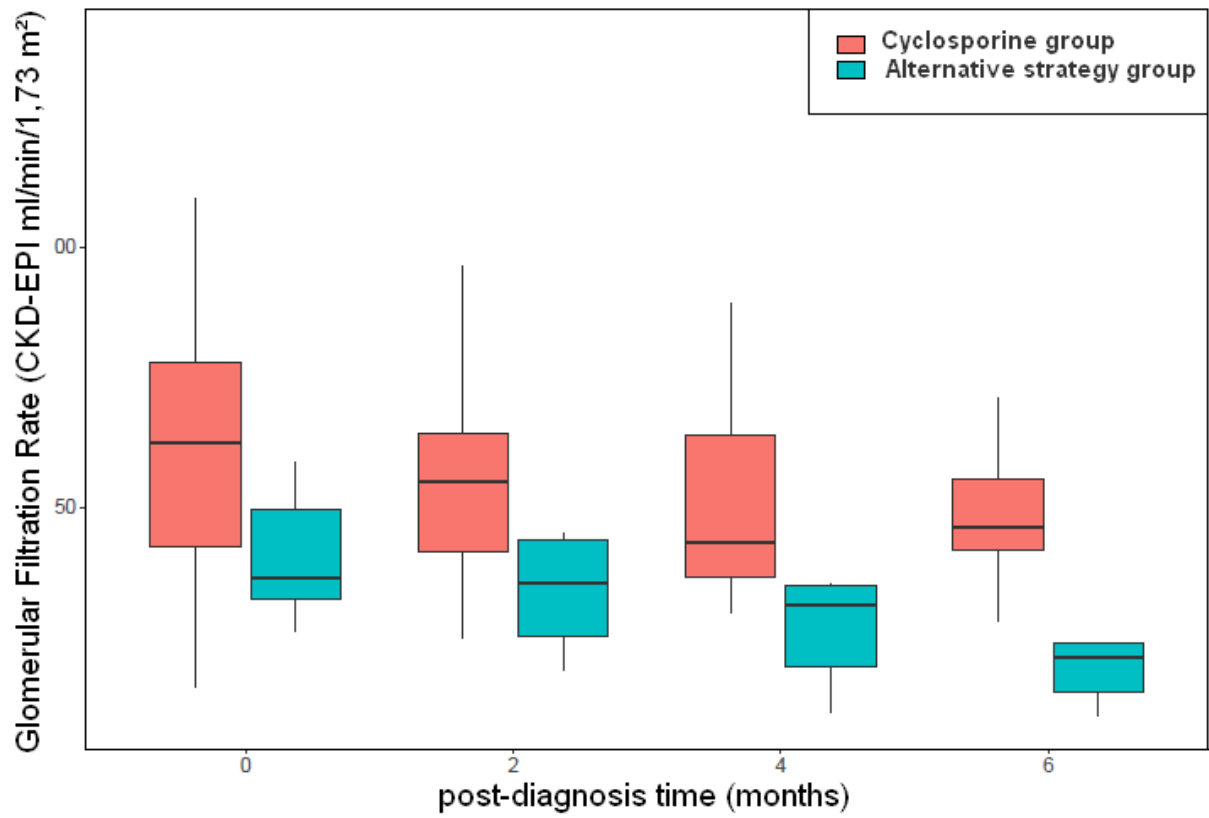


Figure 7: Evolution of the glomerular filtration rate at diagnosis and at 2,4 and 6 months post-diagnosis in the two groups.

Table 1 : Baseline characteristics of the study population

	Total N = 77	Data available
Graft year:		77
- 2005- 2012	42 (54.54%)	
- 2013-2018	35 (45.45%)	
Recipient characteristics:		
Gender (male)	52 (67.53%)	77
BMI (kg/m²)	24.62 (4.20)	76
Number of KT:		77
1 st KT	63 (81.82%)	
Blood type:		76
- A	31 (40.79%)	
- AB	3 (3.95%)	
- B	6 (7.89%)	
- O	36 (47.37%)	
TGI (%)	37.36 (41.58)	47
ESRD etiology :		77
- Glomerulopathy	23 (29.87%)	
- Vascular	2 (2.60%)	
- Diabetic	8 (10.39%)	
- Polycystic Kidney Disease	9 (11.69%)	
- Interstitial	12 (15.58%)	
- Unknown	11 (14.29%)	
- Other	12 (15.58%)	
Donor characteristics :		
Age (years)	52.36 (16.05)	75
Gender (male)	47 (63.51%)	74
BMI (kg/m²)	26.32 (5.44)	75
Blood type:		74
- A	29 (39.19%)	
- AB	1 (1.35%)	
- B	4 (5.41%)	
- O	40 (54.05%)	
Donor type:		74
- Living donor	6 (8.11%)	
- Brain dead donor from non-vascular event	36 (48.65%)	
- Brain dead donor from vascular event	31 (41.89%)	
- M3 donor with cardiac death	1 (1.35%)	
KT parameters:		
Combined transplant	3 (3.90%)	77
Cold time ischemia (hours)	17.90 (7.84)	73
Warm time ischemia (hours)	1.57 (0.74)	65
Number of mismatches HLA-ABDR	4.12 (1.17)	76
EBV D/R status:		72
D-/R+	1 (1.39%)	
D+/R-	5 (6.94%)	
D+/R+	66 (91.67%)	
CMV D/R status:		76
D-/R-	19 (25.00%)	
D-/R+	24 (31.58%)	
D+/R-	16 (21.05%)	
D+/R+	17 (22.37%)	
Induction regimen:		77
- ATG	47 (61.04%)	
- basiliximab	30 (38.96%)	
Post-KT:		
Delayed Graft Function	23 (29.87%)	77
Acute rejection (prior BKV diagnosis)	11 (14.29%)	77

At BKV infection diagnosis :		
Type of BKV infection:		77
- BK viremia	28 (36.36%)	
- BKVN	49 (63.64%)	
Recipient age (years)	52.42 (13.69)	77
Immunosuppression:		77
- tacrolimus	77 (100.00%)	
- cyclosporine	0 (0.00%)	
- MMF	59 (76.62%)	
- azathioprine	2 (2.60%)	
- mTORi	15 (19.48%)	
- corticosteroid	38 (49.35%)	
Tacrolimus T0 trough level (ng/ml)	7.16 (3.21)	76
KT-BKV period (days)	460.23 (483.40)	77
BK viral load (log₁₀ cp/ml)	4.64 (0.68)	73

Table 2 : Characteristics of the patients according to the therapeutic strategy used

	Treatment Strategy				p-value	data available
	Switch to cyclosporine	Immuno-suppression minimization	Switch to mTORi	Cidofovir or Leflunomide		
	N = 35	N = 20	N = 16	N = 6		
Graft year:					.	77
- 2005- 2012	2 (5.71%)	18 (90.00%)	16 (100.00%)	6 (100.00%)		
- 2013-2018	33 (94.29%)	2 (10.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
Recipient characteristics:						
Gender (male)	21 (60.00%)	18 (90.00%)	11 (68.75%)	2 (33.33%)	0.02	77
BMI (kg/m²)	24.28 (3.81)	24.98 (4.50)	25.25 (5.09)	23.46 (3.15)	0.78	76
Number of KT:						77
1 st KT	29 (82.86%)	16 (80.00%)	12 (75.00%)	6 (100.00%)	0.72	
Blood type:					0.69	76
- A	16 (45.71%)	8 (40.00%)	5 (31.25%)	2 (40.00%)		
- AB	1 (2.86%)	1 (5.00%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)		
- B	5 (14.29%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)		
- O	13 (37.14%)	11 (55.00%)	9 (56.25%)	3 (60.00%)		
TGI (%)	31.52 (39.88)	43.40 (42.30)	62.33 (54.10)	95.00 (.)	0.28	47
ESRD etiology :					.	77
- Glomerulopathy	9 (25.71%)	7 (35.00%)	7 (43.75%)	0 (0.00%)		
- Vascular	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	1 (16.67%)		
- Diabetic	7 (20.00%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)		
- Polycystic Kidney Disease	3 (8.57%)	3 (15.00%)	1 (6.25%)	2 (33.33%)		
- Interstitial	4 (11.43%)	3 (15.00%)	4 (25.00%)	1 (16.67%)		
- Unknown	5 (14.29%)	4 (20.00%)	2 (12.50%)	0 (0.00%)		
- Other	7 (20.00%)	2 (10.00%)	1 (6.25%)	2 (33.33%)		
Donor characteristics:						
Age (years)	54.00 (17.59)	54.70 (16.23)	47.25 (12.19)	48.20 (15.16)	0.44	75
Gender (male)	19 (57.58%)	14 (70.00%)	13 (81.25%)	1 (20.00%)	0.07	74
BMI (kg/m²)	26.91 (6.12)	27.07 (5.56)	24.70 (3.56)	24.48 (4.88)	0.43	75
Blood type:					0.54	74
- A	14 (42.42%)	8 (40.00%)	5 (31.25%)	2 (40.00%)		
- AB	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
- B	4 (12.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
- O	15 (45.45%)	11 (55.00%)	11 (68.75%)	6 (60.00%)		
Donor type:					0.95	74
- Living donor	3 (9.09%)	1 (5.00%)	1 (6.25%)	1 (20.00%)		
- Brain dead donor from non-vascular event	17 (51.52%)	9 (45.00%)	8 (50.00%)	2 (40.00%)		
- Brain dead donor from vascular event	12 (36.36%)	10 (50.00%)	7 (43.75%)	2 (40.00%)		
- M3 donor with cardiac death	1 (3.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
KT parameters:						
Combined transplant	3 (8.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.46	77
Cold time ischemia (hours)	16.18 (6.86)	19.60 (7.27)	20.40 (9.81)	14.07 (6.86)	0.15	73
Warm time ischemia (hours)	1.57 (0.66)	1.52 (0.75)	1.76 (0.93)	1.33 (0.95)	0.78	65
Number of mismatches HLA-ABDR	4.11 (1.25)	4.15 (1.23)	4.00 (1.10)	4.40 (0.55)	0.93	76

EBV D/R status:					0.03	72
D-/R+	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
D+/R-	1 (2.94%)	0 (0.00%)	3 (21.43%)	1 (25.00%)		
D+/R+	33 (97.06%)	19 (95.00%)	11 (78.57%)	3 (75.00%)		
CMV D/R status:					0.44	76
D-/R-	8 (22.86%)	4 (20.00%)	5 (31.25%)	2 (40.00%)		
D-/R+	8 (22.86%)	8 (40.00%)	7 (43.75%)	1 (20.00%)		
D+/R-	8 (22.86%)	6 (30.00%)	1 (6.25%)	1 (20.00%)		
D+/R+	11 (31.43%)	2 (10.00%)	3 (18.75%)	1 (20.00%)		
Induction regimen:					0.57	77
- ATG	24 (68.57%)	12 (60.00%)	8 (50.00%)	3 (50.00%)		
- basiliximab	11 (31.43%)	8 (40.00%)	8 (50.06%)	3 (50.00%)		
Post-KT:						
Delayed Graft Function	8 (22.86%)	5 (25.00%)	9 (56.25%)	1 (16.67%)	0.09	77
Acute rejection (prior BKV diagnosis)	5 (14.29%)	4 (20.00%)	2 (12.50%)	0 (0.00%)	0.80	77
At BKV infection diagnosis :						
Type of BKV infection:					<0.01	77
- BK viremia	15 (42.86%)	13 (65.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
- BKVN	20 (57.14%)	7 (35.00%)	16 (100.00%)	6 (100.00%)		
Recipient age (years)	51.12 (14.44)	53.03 (15.97)	54.09 (8.78)	53.49 (14.32)	0.89	77
Immunosuppression:						77
- Tacrolimus	35 (100.00%)	20 (100.00%)	16 (100.00%)	6 (100.00%)	.	
- Cyclosporine	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	.	
- MMF	25 (71.43%)	15 (75.00%)	16 (100.00%)	3 (50.00%)	0.02	
- Azathioprine	1 (2.86%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1.00	
- mTORi	9 (25.71%)	4 (20.00%)	0 (0.00%)	2 (33.33%)	0.08	
- Corticosteroid	18 (51.43%)	12 (60.00%)	5 (31.25%)	3 (50.00%)	0.40	
Tacrolimus T0 trough level (ng/ml)	7.44 (3.77)	7.64 (2.75)	6.56 (2.51)	5.60 (2.78)	0.45	76
KT-BKV period (days)	398.66 (439.71)	316.40 (344.33)	603.75 (405.08)	916.17 (932.52)	0.02	77
BK viral load (log₁₀ cp/ml)	4.50 (0.58)	4.55 (0.65)	4.83 (0.79)	5.64 (0.08)	<0.01	73

KT: Kidney Transplantation / M3: Maastricht category 3

Table 3 : Comparison of the conversion from tacrolimus to cyclosporine to other strategies

	Main treatment group	Control group	P-value	Data available
	Switch to cyclosporine	Alternative strategy		
	N = 35	N = 42		
Graft year:				
- 2005- 2012	2 (5.71%)	40 (95.24%)	<0.01	77
- 2013-2018	33 (95.29%)	2 (4.76%)		
Recipient characteristics:				
Gender (male)	21 (60.00%)	31 (73.81%)	0.29	77
BMI (kg/m²)	24.28 (3.81)	24.90 (4.54)	0.52	76
Number of KT:			1.00	77
1 st KT	29 (82.86%)	34 (80.95%)		
Blood type:			0.13	76
- A	16 (45.71%)	15 (36.59%)		
- AB	1 (2.86%)	2 (4.88%)		
- B	5 (14.29%)	1 (2.44%)		
- O	13 (37.14%)	23 (56.10%)		
TGI (%)	31.52 (39.88)	51.14 (43.72)	0.16	47
ESRD etiology :			0.14	77
- Glomerulopathy	9 (25.71%)	14 (33.33%)		
- Vascular	0 (0.00%)	2 (4.76%)		
- Diabetic	7 (20.00%)	1 (2.38%)		
- Polycystic Kidney Disease	3 (8.57%)	6 (14.29%)		
- Interstitial	4 (11.43%)	8 (19.05%)		
- Unknown	5 (14.29%)	6 (14.29%)		
- Other	7 (20.00%)	5 (11.90%)		
Donor characteristics:				
Age (years)	54.00 (17.59)	51.00 (14.74)	0.43	75
Gender (male)	19 (57.58%)	28 (68.29%)	0.48	74
BMI (kg/m²)	26.91 (6.12)	25.83 (4.83)	0.41	75
Blood type:			0.06	74
- A	14 (42.42%)	15 (36.59%)		
- AB	0 (0.00%)	1 (2.44%)		
- B	4 (12.12%)	0 (0.00%)		
- O	14 (45.45%)	25 (60.98%)		
Donor type:			0.65	74
- Living donor	3 (9.09%)	3 (7.32%)		
- Brain dead donor from non-vascular event	17 (51.52%)	19 (46.34%)		
- Brain dead donor from vascular event	12 (36.36%)	19 (46.34%)		
- M3 donor with cardiac death	1 (3.03%)	0 (0.00%)		
KT parameters:				
Combined transplant	3 (8.57%)	0 (0.00%)	0.09	77
Cold time ischemia (hours)	16.18 (6.86)	19.24 (8.35)	0.09	73
Warm time ischemia (hours)	1.57 (0.66)	1.58 (0.81)	0.95	65
Number of mismatches HLA-ABDR	4.11 (1.25)	4.12 (1.10)	0.98	76
EBV D/R status:			0.36	72
D-/R+	0 (0.00%)	1 (2.63%)		
D+/R-	1 (2.94%)	4 (10.53%)		
D+/R+	33 (97.06%)	33 (86.84%)		
CMV D/R status:			0.24	76
D-/R-	8 (22.86%)	11 (26.83%)		
D-/R+	8 (22.86%)	16 (39.02%)		
D+/R-	8 (22.86%)	8 (19.51%)		
D+/R+	11 (31.43%)	6 (14.63%)		
Induction regimen:			0.32	77
- ATG	24 (68.57%)	23 (54.76%)		

- basiliximab	11 (31.43%)	19 (45.24%)		
Post-KT:				
Delayed Graft Function	8 (22.86%)	15 (35.71%)	0.33	77
Acute rejection (prior BKV diagnosis)	5 (14.29%)	6 (14.29%)	1.00	77
At BKV infection diagnosis :				
Type of BKV infection:			0.40	77
- BK viremia	15 (42.86%)	13 (30.95%)		
- BKVN	20 (57.14%)	29 (69.05%)		
Recipient age (years)	51.12 (14.44)	53.50 (13.10)	0.45	77
Immunosuppression:				77
-Tacrolimus	35 (100.00%)	42 (100.00%)	.	
-Cyclosporine	0 (0.00%)	0 (0.00%)	.	
-MMF	25 (71.43%)	34 (80.95%)	0.48	
-Azathioprine	1 (2.86%)	1 (2.38%)	1.00	
-mTORi	9 (25.71%)	6 (14.29%)	0.33	
-Corticosteroid	18 (51.43%)	20 (47.62%)	0.92	
Tacrolimus T0 trough level (ng/ml)	7.44 (3.77)	6.94 (2.71)	0.52	76
KT-BKV period (days)	398.66 (439.71)	511.55 (516.60)	0.30	77
BK viral load (log cp/ml)	4.50 (0.58)	4.78 (0.74)	0.08	73

Table 4 : Univariate and multivariate analyses of risk factors for graft loss

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value
Therapeutic Strategy:				
- Cyclosporine	1.00 – Reference	-		
- Alternative	3.03 [1.13 – 8.16]	0.03	2.71 [0.98 – 7.47]	0.05
Graft year :				
- 2005 – 2012	1.00 – Reference	-		
- 2013 – 2018	0.26 [0.09 – 0.76]	0.01		
Recipient characteristics:				
Gender (male)	0.74 [0.33 – 1.66]	0.46		
BMI	0.99 [0.91 – 1.08]	0.83		
Number of KT:				
1 st KT	1.00 – Reference	-		
2 nd KT	0.98 [0.37 – 2.59]	0.97		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	3.08 [0.37 – 25.57]	0.30		
- B	3.32 [0.84 – 13.06]	0.09		
- O	1.92 [0.79 – 4.69]	0.15		
TGI	1.01 [0.99 – 1.02]	0.26		
ESRD etiology :				
- Glomerulopathy	1.08 [0.33 – 3.54]	0.89		
- Vascular	1.09 [0.12 – 10.01]	0.94		
- Diabetic	1.38 [0.25 – 7.65]	0.71		
- Polycystic Kidney Disease	0.53 [0.10 – 2.91]	0.47		
- Interstitial	1.42 [0.40 – 5.06]	0.59		
- Unknown	0.63 [0.14 – 2.87]	0.55		
- Other	1.00 – Reference	-		
Donor characteristics:				
Age^a	1.00 [0.07 – 1.02]	0.79		
Gender (male)	0.86 [0.39 – 1.88]	0.70		
BMI	0.97 [0.90 – 1.04]	0.43		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	0.00	1.00		
- B	1.24 [0.15 – 10.01]	0.84		
- O	1.60 [0.69 – 3.70]	0.27		
Donor type:				
- Living donor	1.00 – Reference	-		
- Brain dead donor from non-vascular event	0.41 [0.13 – 1.31]	0.13		
- Brain dead donor from vascular event	0.66 [0.21 – 2.04]	0.47		
- M3 donor with cardiac death	0.00	1.00		
KT parameters:				
Combined transplant	0.00	1.00		
Cold time ischemia^b	0.98 [0.93 – 1.03]	0.45		
Warm time ischemia^b	1.11 [0.62 – 2.00]	0.72		
Number of mismatches HLA-ABDR^c	1.35 [0.95 – 1.91]	0.09		
CMV D/R status:				
D-/R-	1.00 – Reference	-		
D-/R+	0.76 [0.31 – 1.89]	0.55		
D+/R-	0.35 [0.11 – 1.16]	0.08		
D+/R+	0.59 [0.18 – 1.94]	0.39		
Induction regimen:				
- ATG	1.05 [0.49 – 2.27]	0.90		
- basiliximab	1.00 – Reference	-		
Post-KT:				
Delayed Graft Function	0.93 [0.40 – 2.12]	0.86		

Acute rejection (prior BKV diagnosis)	1.19 [0.41 – 3.45]	0.75		
At BKV infection diagnosis :				
Type of BKV infection:				
- BK viremia	0.25 [0.09 – 0.73]	0.01	0.30 [0.10 – 0.92]	0.03
- BKVN	1.00 – Reference	-		
Recipient age^a	1.00 [0.98-1.03]	0.76		
KT-BKV period^d	1.18 [0.93 – 1.50]	0.16		
BK viral load^e	2.90 [1.56 – 5.40]	<0.01	2.11 [1.17 – 3.78]	0.01

HR by unit: ^a for 1 year, ^b for 1 hour, ^c for 1 mismatch, ^d for 1 day, ^e for 1 log copies/ml

Table 5 : Univariate and multivariate analyses of factors associated with viral clearance

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value
Therapeutic Strategy:				
- Cyclosporine	1.00 – Reference	-		
- Alternative	0.72 [0.4 – 1.31]	0.29	0.56 [0.27 – 1.13]	0.10
Graft year :				
- 2005 – 2012	1.00 – Reference	-		
- 2013 – 2018	1.91 [1.05 – 3.50]	0.03		
Recipient characteristics:				
Gender (male)	1.43 [0.73 – 2.80]	0.30		
BMI	1.02 [0.95 – 1.10]	0.52		
Number of KT:				
1 st KT	1.00 – Reference	-		
2 nd KT	1.65 [0.81 – 3.34]	0.17		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	2.61 [0.59 – 11.53]	0.21		
- B	0.52 [0.15 – 1.75]	0.29		
- O	0.72 [0.38 – 1.37]	0.32		
TGI	1.00 [0.99 – 1.01]	0.80		
ESRD etiology :				
- Glomerulopathy	1.25 [0.53 – 2.94]	0.62		
- Vascular	1.27 [0.16 – 10.28]	0.82		
- Diabetic	1.15 [0.35 – 3.80]	0.82		
- Polycystic Kidney Disease	1.07 [0.38 – 3.01]	0.90		
- Interstitial	0.62 [0.21 – 1.85]	0.39		
- Unknown	1.02 [0.33 – 3.11]	0.97		
- Other	1.00 – Reference	-		
Donor characteristics:				
Age ^a	1.01 [0.99 – 1.03]	0.28		
Gender (male)	1.37 [0.72 – 2.60]	0.34		
BMI	1.03 [0.97 – 1.09]	0.28		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	52.97 [3.26 – 859.87]	<0.01		
- B	0.47 [0.11 – 2.05]	0.32		
- O	0.61 [0.33 – 1.16]	0.13		
Donor type:				
- Living donor	1.00 – Reference	-		
- Brain dead donor from non-vascular event	4.99 [1.16 – 21.41]	0.03		
- Brain dead donor from vascular event	3.43 [0.78 – 15.09]	0.10		
- M3 donor with cardiac death	0.00	1.00		
KT parameters:				
Combined transplant	1.64 [0.40 – 6.81]	0.50		
Cold time ischemia ^b	1.04 [1.00 – 1.08]	0.04	1.05 [1.00 – 1.11]	0.04
Warm time ischemia ^b	1.28 [0.86 – 1.89]	0.22		
Number of mismatches HLA-ABDR ^c	0.90 [0.70 – 1.15]	0.40		
CMV D/R status:				
D-/R-	1.00 – Reference	-		
D-/R+	2.54 [1.01 – 6.37]	0.05	1.74 [0.66 – 4.58]	0.26
D+/R-	3.79 [1.50 – 9.56]	<0.01	4.99 [1.83 – 13.64]	<0.01
D+/R+	1.66 [0.61 – 4.48]	0.31	1.04 [0.34 – 3.13]	0.95
Induction regimen:				
- ATG	0.86 [0.47 – 1.57]	0.61		
- basiliximab	1.00 – Reference	-		
Post-KT:				

Delayed Graft Function	1.53 [0.78 – 2.98]	0.22		
Acute rejection (prior BKV diagnosis)	2.02 [0.88 – 4.63]	0.09	2.46 [0.91 – 6.64]	0.07
At BKV infection diagnosis :				
Type of BKV infection:				
- BK viremia	1.71 [0.93 – 3.14]	0.08	2.73 [1.28 – 5.80]	<0.01
- BKVN	1.00 – Reference	-		
Recipient age^a	1.00 [0.98 – 1.03]	0.65		
KT-BKV period^c	0.86 [0.66 – 1.11]	0.24		
BK viral load^e	0.84 [0.53 – 1.32]	0.45		

HR by unit: ^a for 1 year, ^b for 1 hour, ^c for 1 mismatch, ^d for 1 day, ^e for 1 log copies/ml

Table 6 : Univariate and multivariate analyses of risk factors for acute rejection

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value
Therapeutic Strategy:				
- Cyclosporine	1.00 – Reference	-		
- Alternative	0.33 [0.11 – 0.95]	0.04	0.24 [0.08 – 0.77]	0.02
Graft year :				
- 2005 – 2012	1.00 – Reference	-		
- 2013 – 2018	2.17 [0.79 – 5.96]	0.13		
Recipient characteristics:				
Gender (male)	0.65 [0.25 – 1.68]	0.37		
BMI	1.00 [0.90 – 1.10]	0.95		
Number of KT:				
1 st KT	1.00 – Reference	-		
2 nd KT	0.84 [0.24 – 2.90]	0.78		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	4.34 [0.50 – 37.75]	0.18		
- B	2.97 [0.57 – 15.54]	0.20		
- O	1.88 [0.64 – 5.53]	0.25		
TGI	1.00 [0.99 – 1.01]	1.00		
ESRD etiology :				
- Glomerulopathy	0.33 [0.09 – 1.26]	0.10		
- Vascular	0.41 [0.03 – 5.22]	0.49		
- Diabetic	1.41 [0.33 – 6.00]	0.64		
- Polycystic Kidney Disease	0.37 [0.07 – 1.92]	0.24		
- Interstitial	0.35 [0.07 – 1.81]	0.21		
- Unknown	0.39 [0.08 – 2.02]	0.26		
- Other	1.00 – Reference	-		
Donor characteristics:				
Age^a	0.99 [0.97 – 1.02]	0.71		
Gender (male)	0.86 [0.33 – 2.22]	0.75		
BMI	1.06 [0.98 – 1.13]	0.14		
Blood type:				
- A	1.00 – Reference	-		
- AB	NA	NA		
- B	4.49 [0.81 – 24.70]	0.08		
- O	2.20 [0.70 – 6.93]	0.18		
Donor type:				
- Living donor	1.00 – Reference	-		
- Brain dead donor from non-vascular event	0.46 [0.09 – 2.23]	0.33		
- Brain dead donor from vascular event	0.49 [0.10 – 2.42]	0.38		
- M3 donor with cardiac death	3.32 [0.29 – 37.32]	0.33		
KT parameters:				
Combined transplant	3.54 [0.80 – 15.61]	0.09		
Cold time ischemia^b	0.96 [0.90 – 1.02]	0.20	0.93 [0.86 – 0.99]	0.04
Warm time ischemia^b	0.94 [0.44 – 1.99]	0.87		
Number of mismatches HLA-ABDR^c	1.04 [0.70 – 1.54]	0.86		
CMV D/R status:				
D-/R-	1.00 – Reference	-		
D-/R+	0.83 [0.25 – 2.73]	0.76		
D+/R-	0.39 [0.09 – 1.71]	0.21		
D+/R+	0.99 [0.27 – 3.70]	0.99		
Induction regimen:				
- ATG	1.89 [0.67 – 5.31]	0.23		
- basiliximab	1.00 – Reference	-		

Post-KT:				
Delayed Graft Function	0.46 [0.13 – 1.60]	0.22		
Acute rejection (prior BKV diagnosis)	7.88 [3.13 – 19.82]	<0.01	14.24 [4.76 – 42.57]	<0.01
At BKV infection diagnosis :				
Type of BKV infection:				
- BK viremia	0.82 [0.31 – 2.19]	0.70		
- BKVN	1.00 – Reference	-		
Recipient age^a	1.00 [0.97 – 1.03]	0.84		
KT-BKV period^d	0.66 [0.36 – 1.20]	0.17		
BK viral load^e	0.97 [0.47 – 2.00]	0.94		

HR by unit: ^a for 1 year, ^b for 1 hour, ^c for 1 mismatch, ^d for 1 day, ^e for 1 log copies/ml

Bibliography

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 11 août 1994;331(6):365-76.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
3. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skóra I, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc*. févr 2016;48(1):50-4.
4. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2005;(4):CD003961.
5. Haberal M, Emiroglu R, Dalgiç A, Karakayli H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*. mars 2004;36(2):S143-7.
6. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhyrov D, Brakemeier S, Dürr M, et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. août 2015;28(8):891-900.
7. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. oct 2003;3(10):611-23.
8. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*. févr 2006;69(4):655-62.
9. 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*. 15 août 2002;347(7):488-96.
10. 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*. sept 2019;33(9):e13528.
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: BKPyV Inhibition by Sirolimus Requires FKBP-12. *Am J Transplant*. mars 2016;16(3):821-32.
12. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 27 déc 2010;90(12):1450-7.
13. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 août 2017;12(8):1321-36.

14. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 15 mai 2010;89(9):1057-70.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. juin 1958;53(282):457-81.
16. Nelson W. Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data. *Technometrics*. nov 1972;14(4):945-66.
17. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
18. 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*. déc 2008;10(6):385-90.
19. 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*. 15 févr 2010;89(3):299-306.
20. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 15 avr 2009;87(7):1019-26.
21. Gard L, van Doesum W, Niesters HGM, van Son WJ, Diepstra A, Stegeman CA, et al. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; A retrospective cohort study in renal transplant recipients. Toland AE, éditeur. *PLOS ONE*. 13 juin 2017;12(6):e0178801.
22. 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*. avr 2017;3(4):e142.
23. Chen X-T, Li J, Deng R-H, Yang S-C, Chen Y-Y, Chen P-S, et al. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy. *Biosci Rep*. 28 2019;39(2).
24. Weimer R, Melk A, Daniel V, Friemann S, Padberg W, Opelz G. Switch from cyclosporine A to tacrolimus in renal transplant recipients: impact on Th1, Th2, and monokine responses. *Hum Immunol*. sept 2000;61(9):884-97.
25. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 15 avr 1997;63(7):977-83.
26. Serón D, O'Valle F, Moreso F, Gomà M, Hueso M, Grinyó JM, et al. Immunophenotype of infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies from tacrolimus-versus cyclosporine-treated patients. *Transplantation*. 15 mars 2007;83(5):649-52.

27. Sun Q, Liu Z-H, Yin G, Chen H, Chen J, Ji S, et al. Tacrolimus combined with mycophenolate mofetil can effectively reverse C4d-positive steroid-resistant acute rejection in Chinese renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2006;21(2):510-7.
28. Sahutoglu T, Akgul SU, Caliskan Y, Yazici H, Demir E, Kara E, et al. Tac-MMF Versus CsA-MMF/CsA-AZA-Based Regimens in Development of De Novo Complement-Binding Anti-HLA Antibodies After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* avr 2017;49(3):454-9.
29. Gonzalez Molina M, Morales JM, Marcen R, Campistol JM, Oppenheimer F, Serón D, et al. Renal function in patients with cadaveric kidney transplants treated with tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Proc.* sept 2007;39(7):2167-9.
30. 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;32(3):e13194.
31. 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.* avr 2018;32(4):e13216.
32. 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.* mars 2005;5(3):582-94.
33. 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.* déc 2010;10(12):2615-23.
34. 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.* févr 2010;10(2):407-15.
35. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2004;4(12):2082-92.
36. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations: Transplantation. mai 2005;79(10):1277-86.

V. Discussion générale

Notre travail suggère une meilleure survie greffon ainsi qu'une probabilité de clairance virale supérieure et plus rapide, chez les patients présentant une virémie BKV $> 3 \log_{10}$ copies/ml, switchés du tacrolimus vers la ciclosporine, en comparaison aux autres stratégies utilisées.

Concernant nos autres critères de jugement secondaires, les patients placés sous ciclosporine tendent à présenter une incidence supérieure de rejet aigu et d'émergence de DSA de novo. Cependant, les patients de ce groupe semblent présenter un meilleur DFG à 6 mois du diagnostic.

L'impact de la ciclosporine sur la clairance virale du BKV a été investigué dans plusieurs études. In vitro, il a été mis en évidence un effet antiviral direct dose-dépendant de la ciclosporine sur la réplication virale. (57,58)

In vivo, des études de cohorte observationnelles comparant la prévalence d'infections à BKV selon le régime immunosuppresseur du patient transplanté rénal retrouvaient une prévalence inférieure chez les patients sous ciclosporine comparativement au tacrolimus ou aux régimes excluant les anticalcineurines. Il ressortait également de ces études une clairance virale du BKV plus rapide sous ciclosporine.(59,60)

Une étude interventionnelle chinoise récente a cherché à évaluer l'efficacité du switch du tacrolimus vers la ciclosporine sur la clairance virale sanguine et tissulaire de patients transplantés rénaux atteints de NBKV. La clairance virale sanguine a été obtenue chez la totalité des 24 patients inclus, 42% ont présenté une clairance tissulaire associée. Le temps médian de clairance virale apparaissait très rapide évalué à $2,7 \pm 2$ mois. Aucune perte de greffon n'a été observé au cours des deux ans de suivi. Deux patients ont présenté un rejet aigu relié à une non-observance thérapeutique (soit 8,3% de l'effectif).

Cette étude ne présentait cependant pas de groupe contrôle afin de mettre en relief ces données. (61)

A titre comparatif, l'étude de Schaub *et al.*, évaluant la réduction de l'immunosuppression chez 38 patients avec virémie à BKV (dont 13 avec NBKV) retrouvait une clairance virale chez 92% des patients atteints de NBKV avec un temps médian de clairance virale sanguine de 8,8 (2,8-18,5) mois. Aucune perte de greffon n'était observée chez les 38 patients après 34 mois de suivi, 3 ont présenté un rejet aigu (soit 7,9% de l'effectif). (48)

Dans notre étude, le switch par ciclosporine est identifié comme un facteur de risque de survenue de rejet aigu. Les patients ayant bénéficié d'une stratégie alternative demeuraient majoritairement sous tacrolimus (25 / 32 patients soit 78,12%). Or, les études ayant comparé le tacrolimus à la ciclosporine ont révélé une diminution des épisodes de rejet aigu d'environ 30% sous tacrolimus. (6,62,63)

La réduction seule de l'immunosuppression, stratégie majoritairement utilisée dans le groupe contrôle (20 / 32 patients), n'a pas montré, dans les études, de franc surrisque de survenue de rejet aigu. (40)

De même, l'émergence de DSA apparaît plus fréquente dans le groupe ciclosporine. Ce paramètre a été évalué dans une étude portant sur 118 patients transplantés rénaux sous régime immunosuppresseur basé sur le tacrolimus ou la ciclosporine. Il était retrouvé un taux d'émergence de DSA anti-HLA de classe II supérieur dans le groupe ciclosporine (20% vs. 4.4%, $p=0.008$). Il n'y avait cependant pas de différence entre les groupes concernant la survenue de rejet aigu à médiation humorale, ni même concernant les DSA anti-HLA de classe I. (64)

Dans notre travail, il convient également de prendre en compte l'effet lié à la période étudiée. En effet, le groupe contrôle de notre étude est un groupe historique composé de stratégies principalement utilisées avant 2013 alors que c'est depuis cette année que nous

utilisons le switch vers la ciclosporine. Or, la sensibilité de détection des DSA a évolué au fil du temps et notamment au début des années 2010 avec l'utilisation dans notre centre de la technique du single antigen permettant une détection plus sensible et plus spécifique des anticorps anti-HLA pouvant alors également expliquer en partie la différence observée.

Ces résultats concernant le rejet aigu et les DSA sont, cependant, à pondérer par ceux retrouvés sur la survie greffon et la fonction rénale.

En plus d'une forte tendance à un effet bénéfique du switch vers la ciclosporine qui se dessine sur la survie du greffon, il semble exister un effet similaire sur la fonction rénale avec la mise en évidence à 6 mois du diagnostic de DFG supérieurs dans le groupe ciclosporine.

Cet effet de la ciclosporine sur la fonction rénale semble discordant avec celui retrouvé dans les études comparant la ciclosporine au tacrolimus.

L'étude de Gonzalez Molina *et al.* évaluant la fonction rénale à partir du DFG chez 1558 patients transplantés rénaux traités par ciclosporine ou tacrolimus, retrouvait un meilleur DFG à deux ans de suivi chez les patients traités par tacrolimus ($60,5 \pm 20,9$ mL/min vs $47,9 \pm 10,0$ mL/min) et l'identifiait en analyse multivariée, comme un facteur indépendamment associé à une meilleure fonction rénale (OR = 1,6 [1,2 – 2,2]). (65)

Il convient cependant, pour notre travail, de considérer également l'effet du BKV sur la fonction rénale. L'étude de Parajuli *et al.* s'est intéressée à l'effet sur la fonction rénale et la survie du greffon de la NBKV (96 patients) en la comparant au rejet aigu (256 patients). Ainsi, le DFG estimé apparaissait significativement inférieur dans le groupe NBKV à la fois au moment du diagnostic ($33,7 \pm 12,6$ vs $44,8 \pm 23,3$ ml/min), à 6 mois ($32,7 \pm 14,9$ vs $48,8 \pm 20,7$ ml/min) et à 3 ans post-diagnostic ($41,6 \pm 18,5$ vs $53,21,3$ ml/min).

Le pourcentage de perte de greffon à 5 ans ne différait pas significativement entre les deux groupes (33% pour le groupe NBKV contre 26% pour le groupe rejet aigu, $p=0,16$). Cette étude met cependant en lumière un effet de la NBKV sur le greffon au moins aussi néfaste que le rejet aigu.(66)

La mise en évidence, dans notre étude, d'une tendance à une meilleure fonction rénale des patients switchés par ciclosporine pourrait alors être un témoin indirect de l'efficacité de ce traitement sur l'infection à BKV.

Notre travail présente plusieurs forces. A notre connaissance, il s'agit de la première étude européenne à avoir évalué l'intérêt du switch vers la ciclosporine chez les patients atteints d'infection à BK virus, en le mettant, de plus, en parallèle avec d'autres stratégies utilisées et notamment la réduction de l'immunosuppression.

C'est également la première étude à utiliser, comme critère de jugement principal, la survie greffon plutôt que la clairance virale.

Notre groupe contrôle, bien qu'historique, est composé d'un ensemble de stratégies apparaissant toutes dans les recommandations publiées dans l'American Journal of Transplantation (40) avec une utilisation majoritaire de la réduction de l'immunosuppression seule, stratégie la mieux étudiée et indiquée en première intention. L'inclusion de patients sans preuve biopsique de NBKV pourrait constituer une limite.

Cependant, cette situation apparaît proche de la réalité clinique. En effet, en pratique, tous les patients présentant une virémie à BKV ne bénéficieront pas systématiquement d'une biopsie du greffon : certains par manque d'accès à la biopsie, d'autres face à un rapport bénéfice/risque jugé défavorable notamment dans le cadre d'une anti-agrégation plaquettaire ne pouvant être suspendue. De plus, le caractère focal et médullaire de la NBKV expose au biais d'échantillonnage au sein des patients biopsiés avec des risques de faux négatifs allant jusqu'à 30%. (41)

Ceci constitue la raison pour laquelle la résolution de l'infection est évaluée par l'obtention d'une clairance virale sanguine, via la quantification de l'ADN viral par PCR, plutôt que tissulaire.

La prise en charge d'une infection à BKV, principalement par réduction de l'immunosuppression, est décidée avant toute biopsie du greffon, sauf suspicion forte de rejet aigu, dès la mise en évidence d'une virémie significative supérieure à $3 \log_{10}$ copies/ml (40). Ainsi, l'exclusion du rejet aigu dont la prise en charge est radicalement opposée à celle de la NBKV constitue finalement l'intérêt principal de la biopsie du greffon.

Par ailleurs, nous avons choisi de n'inclure parmi les patients sans NBKV avérée que ceux avec une virémie supérieure à $4 \log_{10}$ copies/ml, seuil, qui selon Hirsch, définit la néphropathie présumée à BKV. (40) En effet, ce seuil des $4 \log_{10}$ copies/ml apparaît associé avec une spécificité supérieure à 93% au diagnostic de NBKV. (67)

Notre travail présente également des limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude de cohorte avec un groupe contrôle historique non randomisé. Nous avons, cependant, vérifié la comparabilité de nos deux groupes sur tous les facteurs de risque de BKV et avons fait en sorte d'inclure dans notre analyse multivariée les potentiels facteurs confondants. La seule différence relevée entre nos groupes était pour l'année de greffe, inhérente au design de notre étude.

Secondairement, le faible effectif en lien avec le caractère monocentrique de l'étude est probablement responsable d'un manque de puissance nous empêchant de conclure à l'existence d'un impact statistiquement significatif du switch vers la ciclosporine sur la survie greffon bien qu'il existe une tendance. Une étude prospective multicentrique nous permettrait à la fois d'augmenter notre puissance statistique et d'apporter une validation externe à nos résultats.

En conclusion, notre travail permet de dégager une tendance à un bénéfice de la ciclosporine à la fois sur la survie du greffon et la fonction rénale mais aussi sur la clairance sanguine du virus témoin de l'éradication de l'infection. Il retrouve également cependant, bien qu'attendu, un taux de rejet aigu supérieur ainsi qu'une émergence plus fréquente de DSA qui ne semblent cependant pas grever la survie du greffon.

Ces résultats mériteraient d'être évalués à une plus grande échelle.

Nous envisageons, ainsi, dans notre centre, et éventuellement de manière multicentrique en France, de poursuivre l'évaluation de cette prise charge chez nos patients transplantés rénaux atteints d'infection à BKV à travers un PHRC.

VI. Références

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 11 août 1994;331(6):365-76.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
3. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skóra I, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc*. févr 2016;48(1):50-4.
4. rapport registre REIN 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>
5. Haberal M, Emiroglu R, Dalgiç A, Karakayli H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplantation Proceedings*. mars 2004;36(2):S143-7.
6. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2005;(4):CD003961.
7. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved Graft Survival after Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2 mars 2000;342(9):605-12.
8. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhynov D, Brakemeier S, Dürr M, et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*. août 2015;28(8):891-900.
9. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral Infection in Renal Transplant Recipients. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-18.
10. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. oct 2003;3(10):611-23.
11. Egli A, Köhli S, Dickenmann M, Hirsch HH. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-Cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation*. 27 nov 2009;88(10):1161-8.
12. 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: BKPyV Inhibition by Sirolimus Requires FKBP-12. *Am J Transplant*. mars 2016;16(3):821-32.
13. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, de Faria L, Roth D, Ciancio G, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol*. sept 1997;5(3):225-32.

14. Gardner SylviaD, Field AnneM, Coleman DulcieV, Hulme B. NEW HUMAN PAPOVAVIRUS (B.K.) ISOLATED FROM URINE AFTER RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet*. juin 1971;297(7712):1253-7.
15. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis*. oct 1995;26(4):671-3.
16. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJM. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med*. mai 2012;70(4):172-83.
17. Krumbholz A, Bininda-Emonds ORP, Wutzler P, Zell R. Evolution of four BK virus subtypes. *Infect Genet Evol*. sept 2008;8(5):632-43.
18. Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol*. janv 1993;39(1):50-6.
19. Matsuda Y, Qazi Y, Iwaki Y. A rapid and efficient method BK polyomavirus genotyping by high-resolution melting analysis. *J Med Virol*. déc 2011;83(12):2128-34.
20. Ledesma J, Bouza E, González-Nicolás MA, García de Viedma D, Rodríguez-Sánchez B, Muñoz P. BK polyomavirus genotyping at inter- and intra-patient level in Spain. *J Med Virol*. août 2013;85(8):1402-8.
21. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis*. 1 août 2005;41(3):354-60.
22. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 15 mars 2009;199(6):837-46.
23. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*. févr 2006;69(4):655-62.
24. Riella L. *Kidney Transplantation* ebook [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://leoriella.com/book/>
25. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. févr 2015;30(2):209-17.
26. Chen Y, Trofe J, Gordon J, Du Pasquier RA, Roy-Chaudhury P, Kuroda MJ, et al. Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy. *J Virol*. avr 2006;80(7):3495-505.
27. Binggeli S, Egli A, Schaub S, Binet I, Mayr M, Steiger J, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. mai 2007;7(5):1131-9.
28. Schachtner T, Müller K, Stein M, Diezemann C, Sefrin A, Babel N, et al. BK virus-specific immunity kinetics: a predictor of recovery from polyomavirus BK-associated nephropathy. *Am J Transplant*. nov 2011;11(11):2443-52.

29. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MWW, Wolf M, Dirks J, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant.* juin 2014;14(6):1334-45.
30. Schaenman JM, Korin Y, Sidwell T, Kandarian F, Harre N, Gjertson D, et al. Increased Frequency of BK Virus-Specific Polyfunctional CD8+ T Cells Predict Successful Control of BK Viremia After Kidney Transplantation: Transplantation. *Transplantation.* juin 2017;101(6):1479-87.
31. Solis M, Velay A, Porcher R, Domingo-Calap P, Soulier E, Joly M, et al. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. *JASN.* janv 2018;29(1):326-34.
32. Alcendor DJ. BK Polyomavirus Virus Glomerular Tropism: Implications for Virus Reactivation from Latency and Amplification during Immunosuppression. *J Clin Med.* 17 sept 2019;8(9).
33. 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.* 15 août 2002;347(7):488-96.
34. Balba GP, Javaid B, Timpone JG. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2013;27(2):271-83.
35. Zakaria ZE, Elokely AM, Ghorab AA, Bakr AI, Halim MA, Gheith OA, et al. Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):83-91.
36. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al. Infections à BK virus en transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* avr 2016;12(2):76-85.
37. Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trofe-Clark J, Laskin B, Sawinski D, et al. Native kidney BK virus nephropathy, a systematic review. *Transpl Infect Dis.* août 2019;21(4):e13083.
38. 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.* 2018;109:6-12.
39. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* mars 2013;13 Suppl 4:179-88.
40. 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.* sept 2019;33(9):e13528.
41. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant.* déc 2004;4(12):2082-92.

42. Buettner M, Xu H, Böhme R, Seliger B, Jacobi J, Wiesener M, et al. Predominance of TH2 cells and plasma cells in polyoma virus nephropathy: a role for humoral immunity? *Hum Pathol.* sept 2012;43(9):1453-62.
43. Hagemann J, Haegele H, Müller S, Anders H-J. Danger Control Programs Cause Tissue Injury and Remodeling. *IJMS.* 28 mai 2013;14(6):11319-46.
44. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* mars 2010;10(3):464-71.
45. Sanders ML, Swee M, Fraer M, Kuppachi S, Ten Eyck P, Rastogi P. BK virus histopathologic disease severity does not predict allograft outcome in renal transplant recipients. *Ann Diagn Pathol.* oct 2019;42:1-6.
46. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Van-Why SK, Cronin DC, et al. Donor and Recipient BKV-Specific IgG Antibody and Posttransplantation BKV Infection: A Prospective Single-Center Study. *Transplantation Journal.* mars 2013;95(6):896-902.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* nov 2009;9 Suppl 3:S44-58.
48. 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.* déc 2010;10(12):2615-23.
49. 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.* mars 2005;5(3):582-94.
50. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Zhu YR, Johnson CP, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation.* 27 oct 2012;94(8):814-21.
51. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-Virus and the Impact of Pre-Emptive Immunosuppression Reduction: 5-Year Results. *American Journal of Transplantation.* févr 2010;10(2):407-15.
52. 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;32(3):e13194.
53. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation.* 27 déc 2010;90(12):1450-7.
54. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 août 2017;12(8):1321-36.

55. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 15 mai 2010;89(9):1057-70.
56. Kable K, Davies CD, O'connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin: *Transplantation Direct*. avr 2017;3(4):e142.
57. 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. *Transplant Infectious Disease*. déc 2008;10(6):385-90.
58. 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*. 15 févr 2010;89(3):299-306.
59. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 15 avr 2009;87(7):1019-26.
60. Gard L, van Doesum W, Niesters HGM, van Son WJ, Diepstra A, Stegeman CA, et al. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; A retrospective cohort study in renal transplant recipients. Toland AE, éditeur. *PLoS ONE*. 13 juin 2017;12(6):e0178801.
61. Chen X-T, Li J, Deng R-H, Yang S-C, Chen Y-Y, Chen P-S, et al. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy. *Biosci Rep*. 28 2019;39(2).
62. Kamel M, Kadian M, Srinivas T, Taber D, Posadas Salas MA. Tacrolimus confers lower acute rejection rates and better renal allograft survival compared to cyclosporine. *World J Transplant*. 24 déc 2016;6(4):697-702.
63. Fu Q, Zhang H, Nie W, Deng R, Li J, Xiong Y, et al. Risk Factors for Acute Rejection After Deceased Donor Kidney Transplantation in China. *Transplant Proc*. oct 2018;50(8):2465-8.
64. Sun Q, Liu Z-H, Yin G, Chen H, Chen J, Ji S, et al. Tacrolimus combined with mycophenolate mofetil can effectively reverse C4d-positive steroid-resistant acute rejection in Chinese renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. févr 2006;21(2):510-7.
65. Gonzalez Molina M, Morales JM, Marcen R, Campistol JM, Oppenheimer F, Serón D, et al. Renal function in patients with cadaveric kidney transplants treated with tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Proc*. sept 2007;39(7):2167-9.
66. 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*. avr 2018;32(4):e13216.
67. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations: *Transplantation*. mai 2005;79(10):1277-86.

AUTEUR : Nom : Ydée

Prénom : Amandine

Date de soutenance : 23/06/2020

Titre de la thèse : Impact sur la survie du greffon d'un switch du tacrolimus vers la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux présentant une virémie à BK virus > 3 log₁₀ copies/ml avec ou sans néphropathie associée

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Néphrologie

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : *transplantation rénale, BK virus, ciclosporine, survie greffon*

Résumé :

Introduction : L'émergence de la néphropathie à BK virus en transplantation rénale coïncide avec l'utilisation combinée de tacrolimus-mycophénolate mofétil-corticoïdes, qui a progressivement remplacé l'immunosuppression basée sur la ciclosporine. A l'heure actuelle, la prise en charge de la néphropathie à BK virus reste discutée, reposant en première intention sur la diminution de l'immunosuppression. L'objectif de ce travail était d'évaluer, chez des patients transplantés rénaux présentant une virémie à BK virus supérieure à 3 log₁₀ copies/ml, l'impact sur la survie du greffon d'un switch du tacrolimus vers la ciclosporine, en comparaison aux autres stratégies thérapeutiques utilisées dans notre centre.

Méthodes : Soixante-dix-sept patients transplantés d'un rein entre novembre 2006 et décembre 2018, avec une virémie BKV > 3 log₁₀ copies/ml, avec ou sans néphropathie à BKV associée, ont été rétrospectivement inclus dans cette étude. Deux groupes ont été constitués selon la stratégie thérapeutique utilisée : 1) patients switchés du tacrolimus vers la ciclosporine (n=35); et 2) groupe contrôle recevant une autre stratégie thérapeutique (excluant la ciclosporine) laissée à la décision du médecin (n=42).

Résultats : Après un suivi médian de 4 ans, la survie greffon censurée sur le décès apparaissait significativement améliorée par le switch du tacrolimus vers la ciclosporine (83,1 % [63,7 %-102,4%] vs 52,5 % [22,7 %-82,4%] dans le groupe contrôle, p=0,02) ; de même pour la clairance virale (p=0,02). En analyse multivarié, il ressortait une franche tendance à une meilleure survie greffon chez les patients relayés par ciclosporine (HR = 2,71 [0,98 – 7,47], p=0,05), bien que le risque de rejet aigu soit quelque peu supérieur.

Conclusion : Notre étude suggère que la prise en charge de l'infection à BKV par le switch du tacrolimus vers la ciclosporine semble être associée à une meilleure survie greffon. Néanmoins, ce résultat doit être mis en relief par un taux de rejet aigu et une émergence de DSA de novo retrouvés supérieurs dans le groupe ciclosporine. Ce travail mériterait d'être complété par une étude prospective interventionnelle.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marc Hazzan

Asseseurs : Professeur François Glowacki

Docteur Viviane Gnemmi

Docteur François Provôt

Directeur de thèse : Docteur Marine Van Triempont