



**HAL**  
open science

# Efficacité antivirale et tolérance d'un régime d'immunosuppression à base d'everolimus et tacrolimus faible dose en transplantation rénale

Louis Manière

► **To cite this version:**

Louis Manière. Efficacité antivirale et tolérance d'un régime d'immunosuppression à base d'everolimus et tacrolimus faible dose en transplantation rénale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02094974

**HAL Id: dumas-02094974**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02094974v1>**

Submitted on 11 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2019

**EFFICACITE ANTIVIRALE ET TOLERANCE  
D'UN REGIME D'IMMUNOSUPPRESSION  
A BASE D'EVEROLIMUS ET TACROLIMUS FAIBLE DOSE  
EN TRANSPLANTATION RENALE**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

**Louis MANIERE**

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le 4 avril 2019

Devant le jury composé de :

Président du jury :

M. le Professeur Lionel ROSTAING

Membres :

M. le Professeur Olivier EPAULARD

Mme le Docteur Raphaëlle GERMI

Mme le Professeur Anne-Elisabeth HENG

M. le Docteur Thomas JOUVE (directeur de thèse)

M. le Docteur Paolo MALVEZZI

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Lionel Rostaing**, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. C'est un honneur d'avoir travaillé à vos côtés pendant ces 4 années et d'avoir pu profiter de votre expérience et de votre enseignement. J'espère que trouverez ce travail digne de votre élève.

**A Madame le Professeur Anne-Elisabeth Heng**, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et surtout d'avoir su vous rendre disponible aux contraintes spatiales et temporelles que ma soutenance imposait. J'espère que ce travail saura satisfaire votre curiosité.

**A Monsieur le Professeur Olivier Epaulard**, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury. C'est toujours un plaisir de parler de Cytomégalovirus en transplantation d'organes avec vous.

**Au Docteur Raphaëlle Germi**, merci d'avoir accepté de juger ma thèse et merci pour votre disponibilité tout au long de ce travail pour répondre à mes questions de virologie au néophyte que je suis.

**Au Docteur Thomas Jouve**, merci d'avoir encadré ce travail et pour tes conseils avisés tout au long de sa réalisation. Merci d'avoir su répondre à toutes mes sollicitations. J'espère te rendre fier de ce premier travail en tant que directeur de thèse. Enfin et surtout merci pour ton ouverture d'esprit et ta disponibilité pour parler de sujets parfois plus personnels.

**Au Docteur Paolo Malvezzi**, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Travailler avec toi pendant ces 4 années fut un réel plaisir et riche d'enseignement.

## **A ma famille**

**A mes parents**, sans qui je n'en serai évidemment pas là aujourd'hui. Merci pour votre disponibilité dans les moments difficiles.

**A mes sœurs** Anne et Marie pour ces années d'insouciance qu'aura été notre enfance ensemble.

## **A mes amis**

**Aux copains Amiénois** qui m'auront accompagné au long de ces années d'externat, malgré l'éloignement et la dispersion nos retrouvailles me font dire à chaque fois que rien n'a vraiment changé entre nous.

**A Mathilda** pour avoir été particulièrement présente pendant certains moments difficiles et pour ta disponibilité en cas de doute.

**Aux copains Grenoblois** qui font désormais partie de ma vie de tous les jours.

En particulier **aux amis de l'internat**, notamment Bénédicte, Laura C., Sophie, Aude, Anne, Marie, Florent, Laetitia, Laura H. etc. pour avoir partagé ces moments de folie qu'aura été notre cohabitation à l'internat.

**A mes différents colocataires et amis** qui se seront succédé, Sophie, Béné, Thibault, Lucie, Justine et enfin Clémence pour avoir su rendre cette colocation un véritable lieu de bonheur.

## **A mes cointernes et assistants,**

**A mes toutes premières cointernes**, Charlotte, Lucie, Mélodie (alias la rousse incendiaire) et Océane pour ce premier semestre de folie en néphrologie. Merci d'avoir partagé et soutenu mes premiers pas d'interne.

**A l'équipe d'hématologie**, Raphaëlle, Lucile, Karen et Romain, pour ce semestre passé ensemble ainsi qu'à toute l'équipe médicale, Anne, Martin et Claude-Eric pour votre gentillesse et votre bienveillance qui auraient presque pu me faire changer de spécialité.

**A l'équipe d'infectiologie**, Margaux, Aurélie, Nadège, Chloé et Arthur, pour le plaisir que ce fut de travailler avec vous ainsi qu'à nos deux assistantes, Anne-Laure et Mylène pour m'avoir initié aux joies de l'infectiologie.

**A toute la dream team de réanimation médicale**, Alison, Salomé, Sophie, Hélène, Thomas, Florian, Quentin et Malik pour ce semestre de folie passé ensemble, les montages photos, les piratages de boites mails, les poèmes et les soirées au Barberousse avec Céline, vous avez rendu ce semestre exceptionnel. A nos assistants, Anne-Claire, Caroline et Louis-Marie, merci d'avoir rendu ce stage bien plus agréable grâce à votre bonne humeur et votre encadrement.

Evidemment, **à mes co-internes et assistants de néphrologie**, Charlotte, Morgane, Florian, Valentine, Catherine, Antoine, Anne-Sophie, Eve-Anne, Camille, Thomas, Johan, Yann, Donatella et Hamza. Sans vous la néphrologie à Grenoble serait bien différente.

Une mention toute particulière pour **Charlotte**, pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton écoute. Merci d'avoir su me montrer le chemin, tu resteras toujours un exemple à suivre pour moi.

A **Valentine**, ma cointerne de promo et de cœur, pour ta disponibilité et ton optimisme à toute épreuve. Je n'aurai qu'un seul regret, celui de n'avoir finalement jamais travaillé avec toi.

Enfin, à toute **l'équipe médicale et paramédicale de Néphrologie du CHU de Grenoble**, pour m'avoir accompagné pendant ces 4 années d'internat.

## Résumé

**Contexte** : Le choix de l'immunosuppression en transplantation rénale permet d'optimiser les complications notamment infectieuses. L'everolimus (EVR) est associé à une moindre incidence des infections par le cytomégalovirus (CMV) et le BK virus (BKV) après transplantation rénale.

**Patients et méthodes** : 62 patients greffés rénaux *de novo* ont été inclus pour recevoir EVR et tacrolimus (TAC) à faible dose après induction par antithymoglobulines. Seuls les patients D+/R- (receveur séronégatif d'un donneur séropositif) ont reçu une prophylaxie antivirale.

**Résultats** : L'incidence globale des infections à CMV à 18 mois était de 20.3%. Les maladies à CMV étaient moins fréquentes chez les patients R+ (receveurs séropositifs) que chez les patients D+/R- (2.6% versus 25.0%,  $p=0.063$ ). 23.7% des patients R+ ont présenté une infection à CMV précoce (médiane (med) : 32 jours), avec une faible charge virale (CV), très souvent asymptomatique (88.9%) et spontanément résolutive. Chez les patients D+/R- l'infection était tardive (med : 329 jours), associée à une CV élevée, toujours symptomatique, nécessitant un traitement antiviral et survenant dans la majorité des cas après arrêt de l'EVR. 7 et 2 patients ont présenté une répllication urinaire et plasmatique du BKV respectivement. A 1 an, le DFG médian était à 50.6 ml/min avec un unique cas de rejet cellulaire. 69.5% des patients ont présenté au moins un effet secondaire conduisant à l'arrêt de l'EVR chez 23.7% des patients.

**Conclusion** : EVR et TAC à faible dose sont associés à une faible incidence des infections par le CMV et le BKV chez les patients greffés rénaux *de novo*, en particulier chez les patients R+ ne recevant pas de prophylaxie.

## Abstract

### Antiviral efficacy and tolerance of an everolimus and low-dose tacrolimus immunosuppressive regimen after kidney transplantation

**Background:** The choice of the immunosuppressive regimen allows an optimized management of infectious complications after kidney transplantation (KT). Everolimus (EVR) has been associated with decreased incidences of cytomegalovirus (CMV) and BK virus (BKV) infections after KT.

**Materials and methods:** 62 *de novo* kidney-transplant recipients (KTR) were included to receive EVR and low-dose tacrolimus (TAC) after an induction therapy of antithymoglobulins. Only CMV D+/R- patients (seronegative recipients of a seropositive donor) received antiviral prophylaxis.

**Results:** The 18-month CMV infection incidence was 20.3%. CMV disease incidence tended to be lower in R+ (seropositive recipients) than in D+/R- patients (2.6% vs. 25.0%, respectively,  $p=0.063$ ). 23.7% of R+ patients experienced an early CMV replication (median: 32 days), with a low viral load, often asymptomatic (88.9%) and spontaneously resolutive. In D+/R- patients, CMV infection was delayed (median: 329 days), associated with a high viral load, always symptomatic, requiring antiviral therapy and occurring after EVR discontinuation in most cases. Seven and two patients had BKV urinary and plasmatic viral replications, respectively. One year after KT, median eGFR was 50.6 mL/min with one single case of acute rejection. 69.5% of patients experienced adverse events leading to EVR discontinuation in 23.7%.

**Conclusion:** EVR with low-dose TAC is associated with low CMV and BKV infections incidence in *de novo* KTR, especially in R+ patients who do not receive antiviral prophylaxis.

## Table des matières

<b>Abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Les infections par le Cytomégalovirus en transplantation rénale.....</b>	<b>9</b>
A. Généralités.....	9
B. Prévention des infections par le Cytomégalovirus.....	10
1. Prophylaxie antivirale .....	10
2. Approche préemptive.....	11
3. Comparaison des deux stratégies .....	11
4. Approche pratique.....	12
C. Une troisième alternative : les inhibiteurs de mTOR .....	13
1. Efficacité en termes de prévention du rejet et de fonction du greffon .....	13
2. Tolérance .....	16
3. Efficacité des mTORis en prévention des infections à CMV.....	19
<b>À propos du BK polyomavirus.....</b>	<b>25</b>
A. Généralités.....	25
B. Prise en charge d'une infection à BKV .....	25
C. Les mTORis dans l'infection à BKV .....	26
D. Perspectives.....	27
<b>Antiviral efficacy and tolerance of an everolimus and low-dose tacrolimus immunosuppressive regimen after kidney transplantation .....</b>	<b>29</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>

## Abréviations

**ATG** : antithymoglobulines

**BAS** : basiliximab

**BKV** : BK polyomavirus

**CMV** : cytomégalovirus

**CNI** : anticalcineurines

**CSA** : ciclosporine A

**D+/R-** : donneur séropositif / receveur séronégatif

**dnDSA** : *de novo* Donor Specific Antibody

**EVR** : everolimus

**mTORis** : inhibiteurs de mTOR

**MPA** : acide mycophénolique

**PCR** : polymerase chain reaction

**R+** : receveur séropositif

**TAC** : tacrolimus

## Les infections par le Cytomégalovirus en transplantation rénale

### A. Généralités

L'infection par le Cytomégalovirus (CMV) est la complication infectieuse opportuniste la plus fréquente après transplantation rénale (1–3). Elle est source d'une morbi-mortalité importante, à la fois par ses effets directs (syndrome viral et atteintes invasives d'organes) et indirects (conséquences immunomodulatrices d'une réplication virale à bas bruit) (4). En effet, le rôle du CMV en transplantation a été incriminé dans la survenue de rejets aigus et chroniques, d'infections opportunistes, de diabète *de novo*, d'athérome pourvoyeur de complications cardiovasculaires et possiblement de cancers (notamment ceux induits par d'autres virus) (5–13).

Les principaux facteurs de risque d'infection ou de maladie à CMV chez un patient greffé rénal sont la combinaison d'un patient séronégatif (R-) recevant un greffon d'un donneur séropositif (D+) (on parle de mismatch D+/R-) et l'intensité du traitement immunosuppresseur, notamment le recours aux anticorps anti-lymphocytaires (utilisés en traitement immunosuppresseur d'induction au moment de la greffe ou en traitement du rejet aigu cellulaire) (14).

Selon les dernières recommandations internationales des *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2009 (KDIGO)* (15), les anticalcineurines (CNI) sont la base de la thérapie immunosuppressive en transplantation rénale, en association avec un agent anti-prolifératif tel que l'acide mycophénolique (MPA) avec ou sans corticoïdes. Parmi les CNI la Ciclosporine A (CSA) a été associée à une incidence accrue d'infections et de maladies à CMV en comparaison au Tacrolimus (9). Le MPA a également été décrit comme étant associé aux infections à CMV mais son rôle est toujours discuté (16–18).

## B. Prévention des infections par le Cytomégalo virus

### 1. Prophylaxie antivirale

L'utilisation en prophylaxie de molécules antivirales, en particulier le valganciclovir, a permis de réduire considérablement la survenue d'infections et de maladies à CMV, ainsi que la mortalité toute cause dans la période post-greffe immédiate, et ce d'autant plus que la durée de la prophylaxie était prolongée (19,20). Néanmoins, le recours à la prophylaxie peut n'avoir pour effet que de retarder la survenue de cette infection, et donc de différer le développement d'une immunité spécifique (21). On parle alors d'infection tardive à CMV (« late-onset CMV disease »), laquelle concerne jusqu'à 30% des patients D+/R- et qui est également source de perte du greffon et de mortalité accrue (22). Elle est également associée au risque d'émergence de résistance du CMV au ganciclovir, peut-être du fait d'une exposition sous-optimale au traitement antiviral lors de la prophylaxie (23).

Certains auteurs proposent donc de prolonger la durée de la prophylaxie jusqu'à une période (à définir) où l'immunodépression serait moindre, le temps qu'une immunité spécifique et durable se développe, protégeant d'une infection tardive et évitant les conséquences indirectes du CMV ; la prophylaxie n'empêchant pas le développement et l'instauration d'une réponse immunitaire spécifique, certains patients développant une séroconversion sous prophylaxie (21,24). Les résultats d'une première étude semblent plutôt en faveur d'une efficacité en termes de réduction de l'incidence de l'infection tardive à CMV chez des patients greffés rénaux ayant reçu une prophylaxie prolongée de plus de 1 an mais le faible effectif de patients et la significativité limitée des résultats ne permettent pas de conclure (25). En transplantation rénale pédiatrique, l'extension de la durée de la prophylaxie à 1 an n'a pas été associée à une réduction de l'incidence des infections à CMV (26).

La prophylaxie antivirale est aussi source d'effets secondaires, en particulier de neutropénie et de diarrhées qui peuvent affecter jusqu'à un tiers des patients (20). Enfin, elle conduit à traiter des patients qui n'auraient jamais développé d'infection à CMV ou qui auraient spontanément contrôlé la réplication virale, les exposant donc à une toxicité supplémentaire (5).

## 2. Approche préemptive

Les limites de l'approche prophylactique laissent une place à une autre approche qualifiée de « préemptive », reposant sur l'absence de prophylaxie systématique, la surveillance régulière et rapprochée (idéalement hebdomadaire) de la réplication virale (par antigénémie ou plus fréquemment ADNémie CMV), et l'instauration d'un traitement dès la détection d'une réplication virale au-delà d'un certain seuil (pour l'heure non défini) (27). Si elle permet de diminuer la toxicité liée à la prophylaxie, elle implique pour le patient un suivi plus rapproché et contraignant, et pour l'équipe médicale une réactivité à instaurer un traitement antiviral dès la détection d'une réplication. De plus, l'absence de seuil consensuel de réplication virale au-delà duquel une thérapie antivirale doit être introduite peut amener certaines équipes à retenir un seuil trop bas et donc à traiter des patients qui auraient contrôlé spontanément cette réplication (28).

## 3. Comparaison des deux stratégies

Une revue a analysé les résultats de quatre études randomisées ayant comparé ces deux approches chez des patients greffés rénaux et a conclu à une efficacité comparable en termes d'incidence des infections et maladies à CMV (l'approche préemptive favorisant les infections précoces [à moins de 3 mois de greffe] et la prophylaxie les infections tardives), à condition d'une surveillance hebdomadaire de la réplication virale avec l'attitude préemptive (29). La survenue de rejet aigu, de perte de greffon et la mortalité sont globalement équivalentes, mais l'on observe plus d'effets secondaires (leucopénie notamment) sous prophylaxie. Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés par une méta-analyse ayant colligé vingt-deux études réalisées en transplantation de différents types d'organe solide (30). Si l'incidence des maladies à CMV est équivalente, la survenue d'une virémie est plus de 1,5 fois supérieure avec l'approche préemptive que sous prophylaxie ; exposant les patients greffés à une réplication virale et par conséquent à ses potentiels effets indirects. La dernière étude en date conclut, avec sept ans de recul, à une moindre survenue d'infection à CMV sous prophylaxie versus stratégie préemptive chez des patients greffés rénaux à risque intermédiaire (receveurs séropositifs (R+)) (11.5 versus 39.7% respectivement) sans toutefois mettre en évidence de différence en termes d'incidence de décès du patient, de rejet, de perte ou de dysfonction du greffon (31). Enfin, en termes de coût les deux approches sont similaires mais la balance coût-efficacité semble plutôt pencher en faveur de l'approche prophylactique (4,32).

#### 4. Approche pratique

Une étude récente s'est intéressée aux pratiques de prévention anti-CMV de plusieurs centres européens de transplantation d'organes solides. Mettant en évidence une grande hétérogénéité des pratiques elle retrouve un plus grand recours à l'attitude préemptive qu'à la prophylaxie y compris chez des sujets à haut risque (D+/R-) (33). En l'absence de seuil consensuel de réplication virale pour introduire un traitement antiviral la plupart des équipes retiennent un seuil défini localement et lequel s'avère être dans la majorité des cas de 1.000 UI/ml (soit 3 log copies/ml) d'ADNémie CMV en sang total ou plasma (33). Certains auteurs ont proposé de développer une approche « hybride » en mettant en place une surveillance préemptive après l'arrêt de la prophylaxie (également appelée « surveillance après prophylaxie ») (34–36). Ces études concluent à l'absence d'utilité d'une telle approche chez les patients à faible risque (R+) tandis qu'elles ne permettent pas de trancher formellement chez le patient à haut risque (D+/R-). Les recommandations de Kotton et *al.* ne retiennent pas l'utilisation en pratique de cette approche sans toutefois exclure sa possible application chez le sujet à risque élevé d'infection à CMV après arrêt de la prophylaxie (27).

Les dernières recommandations pour la prévention de l'infection à CMV dans le post-greffe immédiat prennent en considération le statut sérologique du donneur et du receveur et l'intensité du traitement immunosuppresseur (27). Elles laissent libre choix pour le patient greffé rénal entre la prophylaxie et l'approche préemptive (à condition que cette dernière soit techniquement possible) y compris chez le patient D+/R-. En revanche elles préconisent de préférer la prophylaxie systématique chez les patients « à haut risque », c'est-à-dire ceux ayant reçu des anticorps anti-lymphocytaires ou une autre immunosuppression « lourde » (Rituximab, échanges plasmatiques ou immunoadsorption dans le cadre de greffe ABO et/ou HLA incompatible). En cas de prophylaxie la durée recommandée est de 3 mois, étendue à 6 mois dans certains cas (sujets à haut risque et/ou D+/R-).

### C. Une troisième alternative : les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de la mammalian Target Of Rapamycine (mTORis pour mTOR inhibitors) sont des molécules présentant des propriétés immunosuppressives pour lesquelles elles sont utilisées depuis plusieurs années en prévention du rejet en transplantation rénale ainsi que des propriétés antivirales intéressantes vis-à-vis du CMV.

#### 1. Efficacité en termes de prévention du rejet et de fonction du greffon

Plusieurs études ont évalué l'efficacité et la tolérance des mTORis en transplantation rénale à visée d'épargne des CNI (et de leur néphrotoxicité) et d'amélioration de la survie du greffon en comparaison au « classique » CNI (Tacrolimus ou CSA) et acide mycophénolique (MPA) (37,38).

Les premières études à avoir évalué l'everolimus (un mTORi) en association avec la ciclosporine (CSA) en comparaison à un régime immunosuppresseur par MPA et CSA ont initialement mis en évidence une même efficacité de l'everolimus (EVR) en prévention du rejet dans les trois années suivant la greffe au prix d'une moins bonne fonction du greffon, laquelle persistait malgré une adaptation des doses de CSA (39,40). En association avec de faibles doses de CSA, Nashan et *al.* ont retrouvé une supériorité de l'EVR à la fois en termes d'incidence des rejets mais aussi de fonction du greffon 36 mois après la greffe (41).

Budde et *al.* ont mis en évidence qu'un arrêt précoce des CNI à 4,5 mois de la greffe rénale au profit de l'EVR (en association au MPA) était associé à une meilleure fonction du greffon 1 an après la greffe en comparaison aux patients restés sous CSA (DFG estimé respectivement à 71,8 ml/min et 61,9 ml/min). 78% des patients expérimentaient une amélioration de leur fonction du greffon après passage sous EVR alors que 43% des patients restés sous CSA la dégradait ; au prix d'une incidence accrue de rejet aigu cellulaire sous EVR sans retentissement toutefois sur la fonction du greffon (42). Cet effet bénéfique semble durable puisqu'il était maintenu à cinq ans (43).

Les données pharmacologiques mettent en évidence une augmentation du risque de rejet aigu lorsque les concentrations résiduelles d'EVR et de tacrolimus (TAC) sont très basses (respectivement en-dessous de 3 ng/ml et 2 ng/ml) alors qu'une moins bonne fonction du greffon apparaît pour une concentration résiduelle d'EVR « basse » et une concentration résiduelle de TAC « élevée » (respectivement inférieure à 6 ng/ml et supérieure à 5 ng/ml), soulignant ici l'intérêt d'associer l'EVR à

des doses pas trop élevées de TAC (44). Dans une étude récente, Pascual et *al.* ont montré la non-infériorité de l'EVR en association avec de faibles doses de CNI (CSA et surtout TAC) en comparaison aux CNI à dose standard et au MPA, à la fois en termes de prévention du rejet aigu et de préservation de la fonction du greffon à 1 an (définie par un DFG estimé supérieur à 50 ml/min) (45). Cibrik et *al.* ont confirmé l'efficacité et la sécurité d'une telle stratégie deux ans après la greffe (46). Une sous-exposition à l'EVR pendant les premières semaines suivant la transplantation rénale (avec une dose initiale de 1,5 mg par jour) en association à une faible dose de TAC a été associée à un risque accru de rejet, surtout après induction non déplétante par Basiliximab (47). Dans cette étude, la plupart des rejets étaient de bas grade (Banff IA) et survenaient pour des concentrations résiduelles d'EVR inférieures aux cibles, soulignant l'intérêt d'associer l'EVR avec une immunosuppression plus forte (induction déplétante par anticorps anti-lymphocytaire ou doses plus élevées de TAC durant les premières semaines suivant la greffe) et de surveiller de façon rapprochée leurs concentrations résiduelles. Les auteurs n'ont toutefois pas retrouvé de différence de fonction du greffon un an après la greffe chez les patients ayant fait l'expérience d'un rejet aigu cellulaire sous EVR et faibles doses de TAC en comparaison aux patients ayant fait un rejet sous TAC à dose standard et MPA. Le TAC à très faibles doses (concentrations résiduelles cibles entre 1,5 et 3 ng/ml) n'a pas prouvé son efficacité en termes de préservation de fonction du greffon et a été associé à une incidence accrue de rejet (48). Certains auteurs ont par ailleurs suggéré de ne pas utiliser les mTORis sans CNI ni en association avec de faibles doses de CNI immédiatement après la greffe rénale eut égard au risque accru de rejet aigu dans la période du post-greffe immédiat (49).

Peu d'études se sont intéressées à l'incidence des anticorps dirigés contre le greffon apparaissant après la greffe (*dnDSA* pour *de novo* Donor Specific Antibody) et des rejets humoraux aigus et chroniques sous EVR. Des résultats contradictoires ont été décrits à ce sujet mais il ressort qu'un surrisque de *dnDSA* apparaît sous mTORis quand ces derniers sont associés à une intensité globale d'immunosuppression plus faible (absence d'induction par exemple) (50). *In vitro* chez l'Homme, les mTORis semblent avoir un effet inhibiteur dose-dépendant sur la prolifération, l'activation et la différenciation des cellules de la lignée lymphoïde B (50). Dans une analyse réalisée en sous-groupe, Pascual et *al.* ne retrouvent pas de différence d'incidence des *dnDSA* à 1 an (45). Une étude s'est intéressée de façon rétrospective à l'incidence des *dnDSA* chez des patients greffés de rein ou de rein-pancréas recevant un mTORi (EVR (n=36) ou sirolimus (n=30)), du TAC à faible dose et des corticoïdes, « matchés » à des patients « contrôle » recevant MPA, TAC à dose standard et corticoïdes (51). Les auteurs mettent en évidence une tendance à une apparition plus précoce des *dnDSA* sous mTORi (incidence de 25.8% sous mTORi versus 15.2% dans le groupe contrôle à 6 mois) sans toutefois retrouver

de différence d'incidence à 2 ans (30.3% et 28.0%, respectivement) ni de différence de survie et de fonction du greffon. Toutefois les patients sous EVR développaient de façon non significative plus de *dnDSA* que les patients sous sirolimus (40,7% versus 16,7% à 1 an, respectivement). Les patients développant des *dnDSA* sous EVR avaient des concentrations résiduelles en EVR plus basses que ceux n'ayant pas développé de *dnDSA* sous EVR (3,8 ng/ml versus 5,0 ng/ml respectivement,  $p=0.09$ ) sans différence d'exposition au TAC, soulignant à nouveau l'intérêt de maintenir un niveau global d'immunosuppression suffisant sous EVR.

## 2. Tolérance

La tolérance des mTORis a longtemps été un frein à une utilisation plus large de cette classe thérapeutique. Les données concernant l'EVR sont relativement rassurantes, à condition de bien cibler les patients le recevant.

- **Protéinurie**

La protéinurie après transplantation rénale est associée à un bon moins pronostic de survie du greffon. Une étude histologique a mis en évidence une perte d'expression de la néphrine (une protéine clé du diaphragme de fente glomérulaire) au niveau du greffon rénal chez des patients greffés recevant d'emblée un mTORi après la greffe ou après conversion plus tardive (52). *In vitro*, des cellules podocytaires exposées aux mTORis modifient leur phénotype et expriment moins le VEGF (53). La dysfonction induite est également tubulaire puisqu'*in vitro*, les mTORis inhibent la réabsorption tubulaire de l'albumine (54). Dans les études ciblant des concentrations résiduelles d'EVR entre 3 et 8 ng/ml, la protéinurie et le recours aux bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine étaient jusqu'à deux fois plus fréquents sous EVR que sous MPA (45,47,55). Dans une analyse post-hoc, Wiseman et *al.* ont trouvé qu'une dose quotidienne d'EVR de 3 mg et une concentration résiduelle cible supérieure à 8 ng/ml étaient associées avec un risque accru de protéinurie et de moins bonne survie du greffon après transplantation rénale (56).

- **Complications de cicatrisation**

Les mTORis ont également été associés à plus de complications de cicatrisation (retard de cicatrisation, lymphocèles, déhiscence de cicatrices) que les autres régimes immunosuppresseurs conventionnels (38). Par leurs propriétés anti-prolifératives et anti-angiogéniques, les mTORis inhibent la prolifération des cellules endothéliales et des fibroblastes lesquels sont nécessaires à la cicatrisation (57). Ils auraient également des effets anti-lymphangiogéniques favorisant la fuite de lymphes et la formation de lymphocèles (58). L'incidence élevée de complications post-chirurgicales initialement décrite avec les mTORis était surtout observée pour des doses élevées – voire des doses de charge – de sirolimus, soulignant un possible effet-dose. L'analyse pharmacologique de Shihab et *al.* retrouve que les retards de cicatrisation sont moins fréquents pour les concentrations résiduelles d'EVR recherchées en pratique courante (comprises entre 3 et 8 ng/ml) (44). Dernièrement, l'étude multicentrique

TRANSFORM a retrouvé une incidence significativement plus élevée de retard de cicatrisation, de hernies et de lymphocèles chez les patients sous EVR et CNI faible dose versus MPA et CNI à dose standard, sans aucune association avec la concentration résiduelle d'EVR (59). Tedesco-Silva et *al.* ont mis en évidence un surrisque de complications de cicatrisation chez les patients obèses recevant de l'EVR avec une incidence de 46 à 50% pour un indice de masse corporel supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile (soit 29 kg/m<sup>2</sup>) contre 27% chez les patients obèses sous MPA (60). La méta-analyse de Mallat et *al.* estime une augmentation du risque de complications de cicatrisation de 71% chez les patients sous EVR (61).

- **Complications métaboliques**

Sur le plan métabolique, les mTORis favorisent la survenue de dyslipidémie après transplantation rénale. En effet ils entraînent une élévation des HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, cholestérol total et triglycérides (62). L'incidence de dyslipidémie est significativement plus élevée chez les patients sous EVR affectant entre 23 et 57% d'entre eux et est associée à une prescription plus importante d'agents hypolipémiants sans toutefois être associée à un surrisque d'événements cardiovasculaires, avec la limite d'un an de recul (45,47,59,60). Il ne semble pas exister de relation dose-effet bien que la dyslipidémie soit réversible après arrêt du traitement (44). Par leurs propriétés anti-prolifératives les mTORis ont également un effet anti-athéromateux propre lequel pourrait contrebalancer leur effet pro-lipémiant à condition d'une administration simultanée d'agents hypolipémiants (63).

Les mTORis et particulièrement le sirolimus ont également été associés à un surrisque de diabète après transplantation (62). Les dernières données concernant l'EVR à petites doses sont plutôt rassurantes à ce sujet (47,59).

- **Complications cutanéomuqueuses**

La tolérance cutanéomuqueuse peut également s'avérer problématique, les mTORis favorisant acné, aphtes buccaux et œdèmes (59,62). Des soins locaux, adaptations de doses ou une corticothérapie orale à faible dose sont en règle générale suffisants pour les gérer.

- Arrêt de l'everolimus

Le taux d'arrêt de l'EVR peut s'avérer être relativement en rapport avec une mauvaise tolérance de ses effets secondaires, en particulier pour les patients recevant de plus hautes doses d'EVR (3 mg par jour versus 1.5 mg par jour). Les premières études retrouvaient, trois ans après la greffe, près de 50% d'arrêt de l'EVR (39,40). Dans l'étude de Pascual et *al.* les effets secondaires affectaient autant les patients sous EVR que ceux sous MPA mais ils ont conduit à l'arrêt du traitement chez près de deux fois plus de patients sous EVR que sous MPA (23.0% versus 11.9%, respectivement) (45). Selon les auteurs cette différence peut s'expliquer par l'absence d'habitude de certains médecins à utiliser et manier l'EVR et par conséquent une plus grande propension à l'arrêter devant l'apparition d'un effet secondaire qui aurait pu être géré sans arrêter l'EVR. Concordant avec cette hypothèse, les adaptations de doses et arrêts temporaires de traitement étaient deux fois plus fréquents chez les patients sous MPA (45).

### 3. Efficacité des mTORis en prévention des infections à CMV

- Propriétés antivirales des inhibiteurs de mTOR

Les mTORis présentent en plus de leurs propriétés immunosuppressives des propriétés antivirales intéressantes vis-à-vis du CMV. Nashan et *al.* ont colligé les données de différentes études qui se sont intéressées aux propriétés antivirales de l'EVR (64). L'activation de la voie de *mTOR* est nécessaire pour la réplication du CMV (65). En effet l'inhibition de la voie de *mTOR* en situation de stress cellulaire (comme l'infection par le CMV elle-même) entraîne une baisse de la translation des protéines virales du CMV (66). Le CMV a par conséquent développé une voie d'échappement afin de restaurer l'effet positif de *mTOR* sur la réplication virale via l'activation de la voie de la *phosphatidylinositol 3-kinase-Akt*. La *Torin1*, un inhibiteur de la tyrosine kinase *mTORC1* entraîne *in vitro* une diminution des taux d'ADN viral et de la protéine virale *pUL99* (67). Les mTORis inhibent donc la réplication virale en rétablissant l'inhibition physiologique de la voie de *mTOR* au cours du stress cellulaire induit par l'infection par le CMV. Par ailleurs, il a été démontré que la voie de *mTOR* était impliquée dans la différenciation des LT CD8+ et que l'inhibition de la voie de *mTOR* par l'EVR après transplantation rénale était associée, *in vivo*, à une expansion des LT CD4+ et CD8+ spécifiques du CMV contrairement au TAC et MPA (68,69). Une reconstitution immunitaire anti-CMV significativement plus rapide sous EVR a été décrite en comparaison aux CNI après transplantation rénale (69).

- Efficacité de l'everolimus dans la prévention des infections à CMV

Tedesco Silva et *al.* ont les premiers décrit une réduction de l'incidence des infections à CMV chez des patients greffés rénaux recevant de l'EVR – quelle que soit la dose (1,5 ou 3 mg par jour) – en association à une faible dose de CSA en comparaison à un traitement classique associant CSA à dose standard et MPA (0.7%, 0.0% et 5.9%, respectivement) (60).

Brennan et *al.* ont colligé les données de l'étude de Tedesco-Silva et *al.* avec celles de deux autres études évaluant deux dosages d'EVR (dose « standard » de 3 mg par jour ou faible dose de 1,5 mg par jour). Dans ces deux autres études, l'EVR était associé à une dose standard de CSA et comparé au MPA également en association avec une dose standard de CSA (70). La prophylaxie anti-CMV était administrée chez tous les patients D+/R- dans les trois études ainsi que chez les patients recevant des anticorps anti-lymphocytaires en traitement du rejet aigu dans deux d'entre elles. L'analyse des

résultats des trois études a mis en évidence une réduction de l'incidence des infections et maladies à CMV – avec ou sans prophylaxie – chez les patients greffés sous EVR, quel que soit son dosage. Le risque « d'évènement CMV » (défini par une antigénémie ou ADNémie CMV positive) était augmenté de 2,81 et 1,82 fois chez les patients ne recevant pas d'EVR, sans et avec prophylaxie, respectivement. Par ailleurs, les virémies à CMV tendaient à être moins fréquentes dans le groupe EVR à faible dose sans prophylaxie en comparaison au groupe EVR à dose standard avec prophylaxie (résultats non significatifs).

Tedesco Silva et *al.* ont, les premiers, évalué en objectif principal l'incidence des infections et maladies à CMV chez les patients greffés rénaux recevant *de novo* de l'EVR ou du MPA en association au TAC à dose normale ou réduite, après une induction par antithymoglobulines (ATG) ou Basiliximab (BAS) (55). Aucun patient ne recevait de prophylaxie et le diagnostic des infections ou maladies à CMV était basé sur la détection de l'antigénémie *pp65* réalisée de façon hebdomadaire pendant 6 mois. Les auteurs ont mis en évidence non seulement une réduction de l'incidence des infections et maladies à CMV mais aussi un plus faible taux de récurrence des infections chez les patients recevant de l'EVR avec de faibles doses de TAC, à l'exception des patients D+/R-. Chez les patients recevant de l'EVR, ces infections se développaient uniquement chez ceux ayant été traités pour un rejet aigu et chez ceux ayant préalablement arrêté l'EVR. De façon surprenante, les patients recevant des ATG en association à l'EVR ont présenté une incidence plus faible des événements CMV (réduction du risque relatif de 90% sous ATG/EVR et 75% sous BAS/EVR en comparaison aux patients ayant reçu BAS, TAC à dose standard et MPA) possiblement du fait d'une dose relativement faible d'ATG (une seule dose à 3 mg/kg), une plus faible incidence de rejet aigu (9,4% à 1 an sous ATG/EVR versus 18,6% sous BAS/EVR et 25,8% sous BAS/MPA (résultats non significatifs)) et par conséquent une plus faible incidence d'évènement CMV après traitement d'un rejet aigu (1,1%, 4,9% et 12,9%, respectivement). On notait par ailleurs un faible taux d'arrêt de l'EVR et des concentrations résiduelles en TAC plus faibles (entre 4 et 5 ng/ml) chez les patients du groupe ATG/EVR. Enfin, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence d'incidence de rejet aigu ou de perte de greffon mais la fonction du greffon à un an s'avérait être moins bonne pour les patients du groupe BAS/EVR.

Une méta-analyse de 2017 a inclus cinq essais contrôlés randomisés ayant comparé l'EVR en association avec de faibles doses de CNI au MPA en association à des doses standards de CNI et ayant évalué l'incidence des infections et maladies à CMV (61). Les auteurs mettent en évidence une réduction significative de l'incidence des infections et maladies à CMV chez les patients sous EVR et faibles doses de CNI (réduction de 57 et 58%, respectivement). Le niveau de preuve était jugé modéré.

Plus récemment, Qazi et *al.* ont évalué l'incidence des infections à CMV chez des patients recevant de l'EVR (concentrations résiduelles cibles entre 3 et 8 ng/ml) et de faibles doses de TAC (ciblant des résiduelles entre 4 et 7 ng/ml jusqu'au deuxième mois, puis entre 2 et 5 ng/ml après le sixième mois) en comparaison au MPA en association avec des doses standards de TAC (résiduelles cibles entre 8 et 12 ng/ml jusqu'au deuxième mois, puis entre 5 et 8 ng/ml après le sixième mois) après une induction par ATG ou BAS (47). 90% des patients ont reçu une prophylaxie antivirale. Cette étude met en évidence une incidence significativement plus faible des « événements CMV » (incluant les infections à CMV) à 12 mois chez les patients recevant de l'EVR en comparaison au MPA (4,2% versus 8,2%,  $p < 0.05$ ). Les analyses en sous-groupes retrouvent un effet plus marqué chez les patients D+/R- (8,6% versus 16,4%), les greffés sans prophylaxie (2.6% versus 3.7% chez les patients sous prophylaxie) et les patients recevant des ATG (2,1% versus 9,6% sous BAS).

Dans l'étude TRANSFORM qui a évalué l'EVR à dose normale ou réduite en association avec des CNI à faible dose en comparaison au MPA en association avec des CNI à dose normale les auteurs mettent en évidence une réduction significative de l'incidence des infections à CMV chez les patients sous EVR (8.1% versus 20.1% sous MPA,  $p < 0.001$ ), non seulement chez les patients D+/R+ (7.6% versus 23.3%,  $p < 0.001$ ) mais aussi chez les patients D+/R- (16.3% versus 23.3%,  $p < 0.001$ ) (45,59).

Avec 36 mois de recul, de Sandes-Freitas et *al.* ont évalué en objectif principal l'incidence des infections à CMV chez des patients greffés rénaux recevant soit de l'EVR en association avec du TAC à faible dose, soit du TAC à dose standard en association au MPA, tous après induction par ATG (6 mg/kg) et arrêt précoce des corticoïdes (à J4) et en l'absence de toute prophylaxie antivirale, y compris chez les D+/R- (71). L'étude met en évidence une réduction significative de l'incidence des infections à CMV chez les patients traités par EVR (18.6% sous EVR versus 50.0% sous MPA) et cet effet apparait plus marqué au sein des patients R+ (10.4% sous EVR versus 52.2% sous MPA). En revanche, les auteurs n'ont pas retrouvé d'argument en faveur d'une efficacité de l'EVR sur la survenue d'infection à CMV chez les patients D+/R- en l'absence de prophylaxie antivirale (60.0% sous EVR versus 66.7% sous MPA).

- Efficacité antivirale de l'everolimus chez les patients D+/R-

Au travers de ces différentes études, l'EVR a montré des résultats contradictoires quant à son efficacité pour la prévention de l'infection à CMV chez le patient à haut risque D+/R-. Deux études sont en faveur de l'efficacité de l'EVR chez ces patients, à condition d'une administration concomitante d'une prophylaxie antivirale (l'étude TRANSFORM et celle de Qazi et *al.*) tandis que toutes les autres sont en défaveur, avec ou sans prophylaxie (47,55,59,60,70,71). Dans ces différentes études, les patients D+/R- représentaient un effectif variable et relativement faible de la population d'étude. Une étude rétrospective s'est spécifiquement intéressée à l'incidence des infections à CMV chez des patients D+/R- ne recevant aucune prophylaxie antivirale, traités par EVR et TAC, en comparaison au TAC en association au MPA ou à l'azathioprine, tous après induction par ATG (72). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence d'incidence des infections et maladies à CMV chez les patients D+/R- sous EVR et celle-ci était par ailleurs très élevée, affectant près de trois-quarts des patients. La survenue de l'infection à CMV était significativement plus tardive (46 jours sous EVR versus 31 jours sous azathioprine ou MPA ( $p < 0.01$ )) et les récurrences tendaient à être moins fréquentes sous EVR. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'efficacité de l'EVR dans la prévention des infections à CMV tiendrait plus dans sa capacité à booster l'immunité cellulaire (notamment les LT CD8+) – qui est donc *a priori* inexistante chez les patients D+/R- – que dans son blocage direct de la voie mTOR.

En contradiction avec les études précédemment citées, l'étude de Devresse et *al.*, qui a évalué de façon rétrospective l'incidence des maladies à CMV chez des patients greffés rénaux recevant *de novo* EVR et CNI à faible dose versus MPA et CNI à dose standard (après induction par BAS pour tous), n'a pas retrouvé pas d'argument en faveur de l'efficacité de l'EVR à l'exception de la sous-population des patients D+/R- (incidence à 12 mois de 6% sous EVR versus 41% sous MPA) (73). Toutefois cette étude ne s'est intéressée qu'aux cas de maladies à CMV symptomatiques avec réalisation d'une PCR pour cause (sans screening régulier de la PCR prédéfini après arrêt de la prophylaxie), avec un recul de seulement 12 mois et, par ailleurs, sans évaluation des autres événements d'intérêt (fonction du greffon, incidence des rejets etc.). Il serait intéressant d'en connaître les résultats à plus long terme afin de mieux évaluer l'incidence des infections à CMV tardives.

Un panel d'expert s'est accordé pour recommander d'administrer systématiquement une prophylaxie aux patients à haut risque D+/R- recevant une immunosuppression à base d'EVR (74).

- Cinétique de la réplication virale sous everolimus

Basso et *al.* se sont intéressés (dans une analyse rétrospective pré-planifiée de l'étude de Tesdesco-Silva) à la cinétique de la réplication du CMV chez des patients greffés rénaux R+ recevant de l'EVR sans prophylaxie antivirale (75). La réplication virale était appréciée par la détection de l'ADN du CMV par PCR (seuil de positivité à 50 copies/ml) tandis que dans l'étude princeps le diagnostic d'infection ou maladie à CMV reposait sur la détection de l'antigénémie *pp65* en présence ou non de symptômes (55). De façon surprenante, les auteurs mettent en évidence une réplication virale plus fréquente sous ATG et EVR en comparaison au BAS et EVR (incidence cumulée de 76,6% et 43,3%, respectivement) avec une incidence comparable à celle du groupe BAS et MPA (77,9%) alors que les infections et maladies à CMV étaient moins fréquentes sous ATG et EVR dans l'étude princeps (incidence respective de 4,7%, 10,8% et 37,6% dans les groupes ATG/EVR, BAS/EVR et BAS/MPA). La différence observée s'explique probablement par les seuils de positivité de la PCR et de l'antigénémie *pp65* utilisés pour différencier réplication virale et infection à CMV. De fait, la proportion de patients présentant une réplication virale n'ayant pas donc été traitée était significativement plus importante chez les patients recevant ATG et EVR. Du point de vue de la cinétique de réplication virale, les patients sous BAS/EVR présentaient une incidence maximale de réplication CMV de 16,1% à 49 jours, ensuite stable sur 6 mois tandis que les patients sous ATG/EVR présentaient un pic initial de réplication virale avec une incidence maximale de 41,8% à 35 jours puis présentaient une décroissance progressive pour rejoindre une incidence comparable aux patients sous BAS/EVR. Enfin les patients sous BAS/MPA présentaient une incidence maximale de 41,1% à 77 jours, laquelle restait globalement stable pendant 3 mois. Les auteurs émettent l'hypothèse que la différence de cinétique de réplication observée selon l'induction et l'immunosuppression d'entretien utilisées pourrait être expliquée par la lymphopénie induite par les ATG laquelle favorise la réplication virale mais que l'effet serait limité cette fois-ci par l'effet antiviral propre de l'EVR.

- **Influence d'une association à une induction déplétante**

De façon intéressante, deux études ont mis en évidence que l'EVR en association avec une induction déplétante par ATG était associé à une plus faible incidence des infections à CMV, contrastant avec le fait que les ATG sont un facteur de risque décrit d'infection à CMV (14,47,55). Ceci est peut-être expliqué par le fait que les ATG préviennent mieux le risque de rejet aigu et qu'il y a donc non seulement moins d'infections à CMV faisant suite au traitement d'un rejet aigu mais aussi moins d'arrêt de l'EVR pour cause de rejet, et donc possiblement moins d'infection après arrêt de l'EVR (55). Tout ceci est à confronter aux résultats de l'étude précédemment citée de Basso et *al.* : lequel de l'effet antiviral ou de l'effet immunomodulateur de l'EVR prévaut sur l'autre ? (75). L'étude de Radtke et *al.* qui a notamment inclus des receveurs hyper-immunisés et des greffes ABO incompatibles ne retrouve pas d'influence de l'induction (par ATG ou BAS) sur l'incidence des infections à CMV chez les patients recevant de l'EVR (76).

- **Considérations pharmacologiques**

Dans leur analyse pharmacologique, Shihab et *al.* ont retrouvé une augmentation du risque d'infection à CMV pour des concentrations résiduelles de TAC supérieures à 5 ng/ml (3.1% au-dessus de 5 ng/ml versus 1.0% en-dessous) sans toutefois mettre en évidence de relation avec la concentration résiduelle d'EVR (44). Ces résultats sont à pondérer avec la faible incidence d'infection à CMV dans cette étude (7 patients sur 306 soit 2,3%).

## À propos du BK polyomavirus

### A. Généralités

Le BK-polyomavirus (BKV) appartient à la famille des *Polyomaviridae*. Il est principalement pathogène chez les patients immunodéprimés tels que les patients greffés d'organes solides ou les patients infectés par le VIH (77). La primo-infection par le BKV, survenant après transmission par voie aérienne, est le plus souvent asymptomatique et survient dans l'enfance. Sa séroprévalence en population générale varie entre 71 et 87% (78). Après primo-infection, le BKV persiste à l'état latent dans l'organisme, en particulier au niveau du tubule rénal (79). Après transplantation rénale, l'infection par le BKV résulte soit d'une transmission directe du virus par le greffon, soit d'une réactivation du virus chez le receveur. Elle affecte 1 à 10% des patients greffés, entraînant une atteinte spécifique du greffon désignée sous le terme de « néphropathie à BK virus » (*PyVAN* pour *polyomavirus-associated nephropathy*) (77). Elle survient dans la majorité des cas durant la première année après la greffe (80). Cette dernière est responsable d'une dysfonction du greffon dans 50% des cas et entraîne la perte du greffon dans 7 à 90% des cas selon le traitement immunosuppresseur utilisé (77,81–83).

De nombreux facteurs ont été incriminés pour favoriser l'infection par le BKV et la *PyVAN* chez les patients greffés rénaux. Une récente revue de la littérature a retenu les facteurs de risque suivants : le traitement immunosuppresseur (notamment l'exposition au tacrolimus (TAC), à l'acide mycophénolique (MPA), aux corticoïdes ou aux anticorps anti-lymphocytaires), la survenue d'un rejet aigu cellulaire, la séropositivité BKV du donneur, l'ABO incompatibilité et l'infection par le CMV (84).

### B. Prise en charge d'une infection à BKV

En l'absence de traitement antiviral prophylactique ou thérapeutique efficace, la prévention de l'infection par le BKV repose sur un dépistage et un allègement précoces du traitement immunosuppresseur lorsqu'une répllication virale est détectée. La meilleure option est maintenant apportée par la détection du BKV dans les urines et le plasma par *real-time PCR*. Les recommandations des *KDIGO* et de l'*AST Infectious Diseases Community*, même si elles ne sont pas en accord sur le rythme à appliquer, préconisent de réaliser un dépistage régulier de la répllication virale au moins pendant la première année après la greffe, après traitement pour un rejet aigu et en cas de dysfonction inexplicquée du greffon (77,85). Une répllication virale supérieure au seuil de 7 log copies/ml dans les urines doit faire

rechercher une répllication dans le sang par PCR ; une répllication plasmatique supérieure au seuil de 4 log copies/ml est fortement associé au risque de PyVAN et doit faire réaliser une biopsie du greffon (77,83).

Quand une répllication virale au-delà de 4 log copies/ml est détectée et/ou la PyVAN histologiquement prouvée, la première mesure consiste à alléger le traitement immunosuppresseur, en réduisant les CNI de 25 à 50% (avec pour objectif des concentrations résiduelles cibles de 2 à 6 ng/ml pour le TAC et 100 à 150 ng/ml pour la CSA), en diminuant (dose journalière inférieure à 1.000 mg par jour) ou en arrêtant totalement le MPA et en réduisant la corticothérapie en dessous de 10 mg par jour d'équivalent prednisonne (77). Les thérapies antivirales spécifiques n'ont pas encore prouvé leur efficacité et ne devraient être considérées que si la réduction de l'immunosuppression n'est pas associée à une clairance virale.

### C. Les mTORis dans l'infection à BKV

*In vitro*, le sirolimus inhibe l'activation de la voie mTOR induite par le BKV et inhibe l'expression de l'antigène viral T du BKV (86). Toutefois, si le sirolimus inhibe la prolifération des lymphocytes T spécifiques du BKV il ne semble pas avoir d'action inhibitrice sur leur activation à des concentrations utilisées en pratique courante (87).

Dans une large étude de cohorte l'incidence de survenue de PyVAN était significativement plus faible chez les patients recevant de l'everolimus (EVR) en comparaison aux patients n'en recevant pas (1,74 versus 3,67%, respectivement) (88). Une étude rétrospective monocentrique récente n'a pas retrouvé que l'EVR en première ligne de traitement immunosuppresseur était associé à une diminution du risque d'infection et de néphropathie par le BKV (89). Les mTORis ont aussi été utilisés comme alternative de « secours » chez des patients atteints de PyVAN dans des rapports rétrospectifs de faibles effectifs (90,91). L'effet bénéfique semble plus marqué chez les patients souffrant d'une altération de fonction de leur greffon en rapport avec la PyVAN (92). La première étude à avoir évalué de façon prospective l'EVR en traitement de secours après diagnostic d'une PyVAN retrouve une amélioration de la fonction du greffon et une meilleure survie du greffon à mettre en balance toutefois avec l'hétérogénéité des patients inclus (93).

Peu d'études ont évalué de façon prospective l'incidence de l'infection par le BKV chez les patients recevant de l'EVR et leurs résultats sont contradictoires. Tedesco-Silva et *al.* ont trouvé une incidence plus élevée de BKV virurie et virémie sous MPA et CSA à dose standard en comparaison à l'EVR et CSA à faible dose (3,3% et 1,8% sous MPA versus 0,7% et 1,1% sous EVR 1,5 mg par jour et 0,4% et 0,7% sous EVR 3 mg par jour) sans mettre en évidence de différence d'incidence de PyVAN (60). Les résultats à 2 ans confirment cet effet (46). Les études de Qazi et *al.* et de Sandes-Freitas et *al.* ont retrouvé une incidence comparable des infections à BKV sous EVR et TAC à faible dose en comparaison au MPA et TAC à dose standard (47,71). Dernièrement, dans l'étude TRANSFORM l'infection par le BKV était statistiquement moins fréquente sous EVR en comparaison au MPA (4,3% versus 8.0%, soit une réduction du risque de 46% sous EVR) (45). En revanche, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence d'incidence de PyVAN (59). La principale limite dans l'interprétation de ces résultats est le faible recul de ces études (en général 1 an, au maximum 2 ans), ne permettant pas d'apprécier à plus long terme l'effet bénéfique potentiel de l'EVR sur l'infection à BKV et la PyVAN.

#### D. Perspectives

Une étude dont les inclusions sont terminées a inclus des patients greffés atteints de PyVAN, lesquels ont été randomisés pour recevoir soit de l'EVR soit du TAC, tous deux en association au MPA (94). Les effets à 1 an sur la réplication virale et la fonction du greffon sont en attente. Une deuxième étude a inclus des patients greffés rénaux présentant une réplication virale urinaire ou plasmatique du BKV au-delà d'un certain seuil et les a randomisés en deux groupes (95). Les patients du groupe « expérimental » ont totalement arrêté le MPA remplacé par l'EVR et ont poursuivi le TAC et les corticoïdes. Les patients du groupe « contrôle » ont diminué de moitié leurs doses de MPA et ont poursuivi le TAC et les corticoïdes. Les effets à 3 mois sur la réplication virale sont en attente. Ce sont les deux premiers essais randomisés à spécifiquement évaluer l'effet de l'EVR comme traitement de l'infection et de la néphropathie à BK virus.

**En conclusion**, un régime d'immunosuppression à base d'everolimus et faible dose d'anticalcineurines a désormais prouvé son efficacité, à court et moyen termes, en prévention du rejet aigu cellulaire et est associé à une bonne fonction du greffon chez des patients greffés rénaux *de novo* à risque immunologique faible à modéré. Son profil de tolérance est similaire aux autres régimes immunosuppresseurs avec des toxicités propres, mais toutefois une moins grande habitude des médecins à manier l'everolimus. Son efficacité antivirale en prévention des infections à CMV chez le patient R+, avec ou sans prophylaxie, semble elle aussi démontrée. En ce qui concerne les patients à haut risque, les résultats sont plus discordants et il semble pour l'heure plus raisonnable de toujours associer une prophylaxie antivirale chez les patients D+/R- recevant de l'everolimus. A propos du BK virus, les résultats sont également discordants mais en l'absence de thérapie antivirale spécifique, l'everolimus paraît une bonne alternative.

**L'objectif de notre étude** a été de décrire l'incidence à 18 mois des infections à CMV et BK virus chez des patients greffés rénaux *de novo* à risque immunologique faible à modéré recevant de l'everolimus et du tacrolimus à faible dose après induction par antithymoglobulines. Seuls les patients D+/R- ont reçu une prophylaxie antivirale pour 6 mois. Tous les patients ont été dépistés de façon mensuelle à la recherche d'une répllication du CMV (PCR dans le sang) et du BK virus (PCR dans le sang et les urines). Nous nous sommes également intéressés à la fonction du greffon, à l'incidence des rejets, des DSA *de novo* et des effets secondaires ainsi qu'au taux d'arrêt de l'everolimus.

# Antiviral efficacy and tolerance of an everolimus and low-dose tacrolimus immunosuppressive regimen after kidney transplantation

## Abstract

**Background:** The choice of the immunosuppressive regimen allows an optimized management of infectious complications after kidney transplantation (KT). Everolimus (EVR) has been associated with decreased incidences of cytomegalovirus (CMV) and BK virus (BKV) infections after KT.

**Materials and methods:** 62 *de novo* kidney-transplant recipients (KTR) were included to receive EVR and low-dose tacrolimus (TAC) after an induction therapy of antithymoglobulins. Only CMV D+/R- patients (seronegative recipients of a seropositive donor) received antiviral prophylaxis.

**Results:** The 18-month CMV infection incidence was 20.3%. CMV disease incidence tended to be lower in R+ (seropositive recipients) than in D+/R- patients (2.6% vs. 25.0%, respectively,  $p=0.063$ ). 23.7% of R+ patients experienced an early CMV replication (median: 32 days), with a low viral load, often asymptomatic (88.9%) and spontaneously resolute. In D+/R- patients, CMV infection was delayed (median: 329 days), associated with a high viral load, always symptomatic, requiring antiviral therapy and occurring after EVR discontinuation in most cases. Seven and two patients had BKV urinary and plasmatic viral replications, respectively. One year after KT, median eGFR was 50.6 mL/min with one single case of acute rejection. 69.5% of patients experienced adverse events leading to EVR discontinuation in 23.7%.

**Conclusion:** EVR with low-dose TAC is associated with low CMV and BKV infections incidence in *de novo* KTR, especially in R+ patients who do not receive antiviral prophylaxis.

## Introduction

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common complication after kidney transplantation (KT) (1–3). It is associated with high morbidity and mortality rates caused by its direct (CMV syndrome and end-organ diseases) and indirect effects (immunomodulatory consequences of low viral replication) (4). Two different strategies to prevent infection can be considered: systematic prophylaxis or a preemptive approach. For systematic prophylaxis, using antiviral therapy, there are significantly reduced incidences of CMV infection and disease, as well as reduced post-transplantation overall mortality (5). However, prophylaxis may only delay the onset of infection and the development of specific immunity, particularly in CMV seronegative recipients of seropositive donor (D+/R-) (6). This delay is associated with late-onset CMV disease, which affects ~30% of D+/R- patients and is responsible for increased incidences of graft loss and mortality (7). Antiviral prophylaxis also exposed patients to adverse events, especially low white blood-cell counts and diarrhea, which affect one-third of KT recipients (KTR) (8). The preemptive approach is based on a regular blood monitoring of potential viral replication and the use of antiviral treatment accordingly, but only when viral replication exceeds a specific threshold (9). This demands frequent and systematic assessment of CMV replication, mainly through PCR-based measurement of CMV viral load. In a review of four randomized trials that compared the prophylactic and preemptive approaches, there was a similar incidence of CMV disease, with similar rates of rejection, graft loss, and death (10). However, there were more adverse events using prophylaxis. In addition, CMV viremia is 1.5 times more frequent with the preemptive approach, exposing KTR to viral replication and its potential indirect effects (11). It has recently been shown that a low-level CMV replication within the first year after KT was detrimental with regards to allograft function (12,13). In addition, the lack of a consensual viral replication threshold to introduce antiviral therapy can lead to (over)treating patients who may have spontaneously controlled the viral replication (14).

Several studies report that mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORis) can prevent CMV infection. Indeed, mTORis exhibit both immunosuppressive and anti-viral properties. The expression of CMV viral proteins depends on the activation of the mTOR kinase (15). The cellular stress induced by a CMV infection inhibits the mTOR pathway, against which CMV has developed an escape mechanism to maintain viral replication (16). The use of mTORi somehow restores the natural inhibition of the mTOR pathway during CMV infection. *In vivo*, the use of mTORis is associated with increased secretion of pro-inflammatory cytokines, which activate cellular immunity, and stronger CD8+ and  $\gamma\delta$  T-cells, in response to CMV (17). In *de novo* KTR, the mTORi everolimus (EVR) has been associated with low acute rejection incidence and good graft function when associated with low-dose calcineurin inhibitors (CNI) (18). Controlled randomized trials also report that the incidence of CMV infection is significantly reduced in KTR receiving EVR with low-dose CNI, with or without prophylaxis, versus standard dose CNI and mycophenolic acid (MPA) (18–20). A recent meta-analysis identified decreased risks of CMV infection and disease (57 and 58%, respectively) in patients treated with EVR plus low-dose CNI as compared to standard dose CNI and MPA (21).

The BK polyomavirus (BKV) is an opportunistic pathogen that can also affect KTR and is responsible for a specific KT infection, namely Polyomavirus-associated nephropathy (PyVAN). PyVAN can lead to graft loss (22). mTORis have demonstrated their potential to decrease the incidence of BKV infection in KTR (18,23,24). This is especially important in the absence of a specific anti-BKV therapy: PyVAN is managed by global reduction of the immunosuppression burden and the possible replacement of MPA by EVR.

The aim of our prospective single-arm study was to describe the properties of the combined immunosuppression of EVR plus low-dose tacrolimus in *de novo* kidney transplant recipients, while focusing on CMV and BKV outcomes (efficiency analysis) and graft outcomes (security analysis).

## **Methods**

### **Study design**

This single-center, prospective, non-randomized, open-label trial aimed to describe the viral and immunological outcomes of KTR receiving a mTOR inhibitor (everolimus) plus low-dose tacrolimus from day 1 post-transplantation. The investigated outcomes were CMV and BK-virus infections, graft function, graft rejection, *de novo* donor-specific antibodies (*dn*DSA), everolimus-related adverse events, and drug exposure (as defined by tacrolimus and everolimus trough levels).

### **Patients**

Recipients of a first or second ABO-compatible renal transplant from a living or deceased heart-beating donor aged 18-79 years old were enrolled. The immunological risk was low to moderate, based on the absence of a donor-specific antibody (DSA, defined by the absence of positivity against donor HLA antigens using a Luminex test).

### **Study treatment**

#### ***Anti-rejection treatment***

- All patients received an induction therapy with rabbit anti-thymocyte globulin (rATG), either Grafalon® (9 mg/kg over 3 days) for non-HLA sensitized patients or Thymoglobulins® (5 mg/kg over 5 days) for HLA-sensitized patients.
- All patients received 10 mg/kg IV methylprednisolone (max 500 mg) before graft revascularization, which was tapered to 10 mg over 7 days. Oral prednisone was administered at 10 mg daily for the first 6 months. Steroid withdrawal on day 7 was allowed for patients at high metabolic risk (obese patients, diabetic patients).
- Everolimus (EVR) was started on day 1 post-transplantation at a dose of 2 mg twice daily. The dose was then adjusted to achieve an EVR trough concentration between 4-6 ng/mL over the first month, which was then increased to reach trough concentrations between 5 and 7 ng/mL.

- Extended-release tacrolimus (Envarsus®) was started on the first day post-transplantation at an initial dose of 0.08 mg/kg once daily. The dose was then adjusted to target a tacrolimus (TAC) trough concentration between 5-6 ng/mL over the first month, which was then decreased to reach trough concentrations between 3 and 4 ng/mL.

### ***Anti-infectious prophylaxis***

- CMV prophylaxis was only administered to seronegative recipients of a CMV seropositive donor graft (D+/R-). They first received intravenous ganciclovir until day 5, followed by oral valganciclovir (both adjusted to renal function) until month 6.
- All patients (including D+/R-) were monitored monthly until month 6 for CMV and BKV viral replication, by assessing plasma PCR for CMV, and plasma and urine PCR for BKV.
- When CMV replication was detected in the absence of any symptom suggestive of CMV disease (fever, diarrheas...), no treatment was introduced. If there were symptoms suggestive of CMV disease, antiviral treatment (intravenous ganciclovir or oral valganciclovir) was introduced, depending on the physician's decision.
- All patients received oral sulfamethoxazole/trimethoprim prophylaxis against pneumocystis for the first 6 months post-transplantation.

### **Definitions**

- CMV infection was defined by the detection of PCR-based CMV plasmatic viral replication above a threshold of 3 log copies/mL.
- CMV disease was defined by the presence of a CMV infection together with attributable symptoms.
- BK polyomavirus viruria was considered of significance if the PCR-based BKV urinary viral replication was above a threshold of 7 log copies/mL.
- BK polyomavirus viremia was defined by the detection of BKV plasmatic viral replication above a threshold of 4 log copies/mL by PCR.

- BK polyomavirus-associated nephropathy (PyVAN) was defined by the presence of histological findings attributable to BKV on a graft biopsy and concomitant BKV viremia.
- Delayed graft function (DGF) was defined by any dialysis session during the first week post-transplantation.
- Biopsy-proven acute rejection (BPAR) was diagnosed and graded according to the 2013 and 2015 Banff classifications, depending on the available classification at the time of biopsy.

#### End-points

- The efficiency end-point was the cumulative incidence of CMV infection and disease, BKV viruria, viremia, and PyVAN during the first 18 months post-transplantation.
- The safety end-points were the incidence of delayed graft function, treated biopsy-proven acute rejection (Banff 2013 and 2015 classifications categories 3 and 4), *dn*DSA, and graft loss during the first 18 months. Safety analyses also included the occurrence of clinical and biological adverse events (AE) attributable to EVR and the incidence of AE that led to EVR discontinuation. These events were wound-healing complications (hematoma, lymphocele, wound-healing delay), mucocutaneous complications (acne, mouth ulcers, edema), hypertriglyceridemia, new onset of post-transplantation diabetes mellitus (PTDM), thrombotic events, and pneumonia. Hypertriglyceridemia was defined by a triglyceride plasmatic level above 1.5 g/L. Post-transplantation diabetes mellitus was defined by the introduction of glucose-lowering medication after KT.

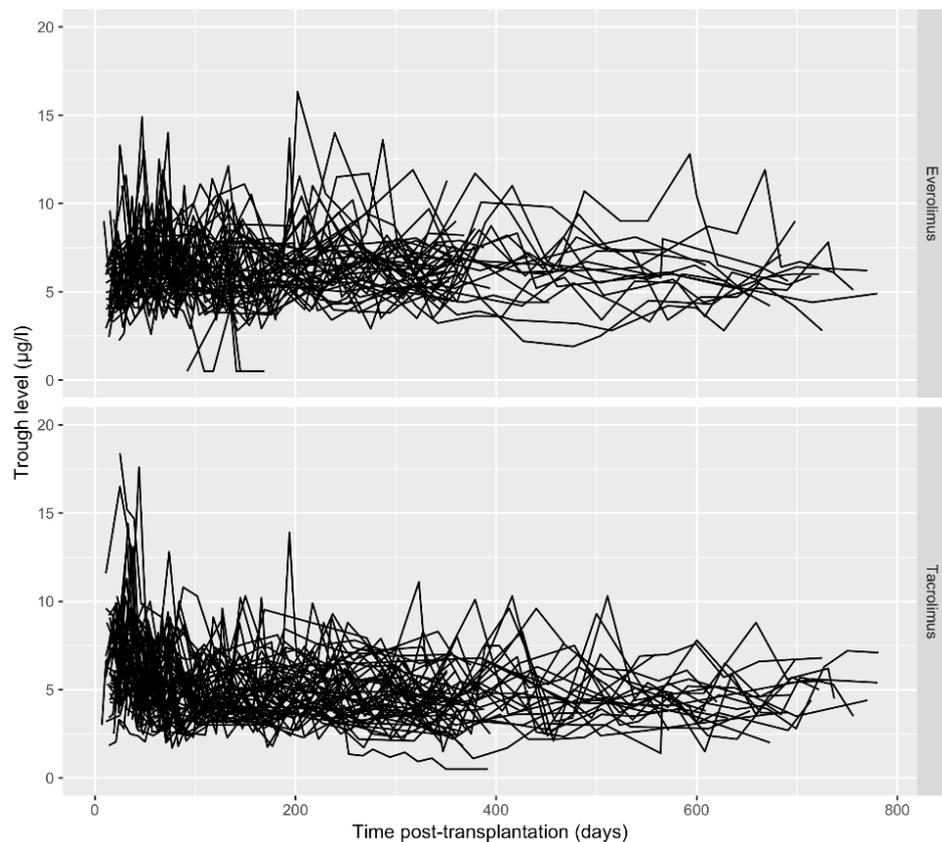
### Statistical analyses

Categorical variables are reported as frequencies and percentages. Continuous variables are presented as median with interquartile range (IQR) or extreme ranges. Comparisons of continuous covariates between groups were performed using the Wilcoxon test for two groups, or the Kruskal-Wallis test for more than two groups. The usual chi-squared test was used for categorical data. All analyses were performed using the R statistical software.

## Results

### Population

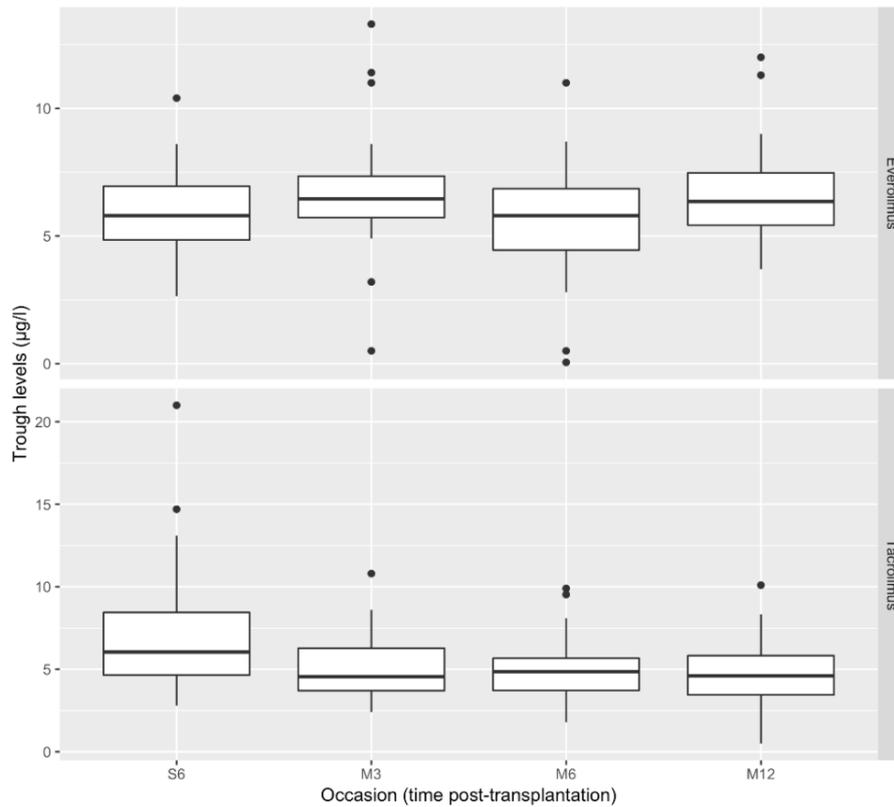
Sixty-two consecutive patients were enrolled between July 21, 2016 and July 26, 2017. Patients' baseline demographic characteristics are presented in Table 1. Most patients were males (72.9%), non-HLA sensitized (78.0%), with a median age of 53.7 years (IQR: 42.5-65.9). The median dialysis vintage was 2.5 years (IQR: 1.2-3.6). 69.5% of patients had received a graft from a heart-beating deceased donor. In our population, 12 patients were D+/R- (20.3%) and 38 were R+ (64.4%) for CMV. Median trough concentrations were globally within predefined targets, respectively at 6.5 (IQR: 5.7-7.3) and 5.8 (IQR: 4.5-6.9) ng/mL at 3- and 12-month post-transplantation for EVR and 6.4 (IQR: 5.4-7.5) and 4.6 (IQR: 3.5-5.8) ng/mL at 3- and 12-month post-transplantation for TAC (Figures 1 and 2). 86.4% of the patients were weaned off corticosteroids at 12-month post-transplantation.



**Figure 1.** Everolimus (A) and tacrolimus (B) whole blood concentrations (ng/mL) over time after KT.

**Table 1.** Baseline characteristics of the recipients.

Variable	
Recipient age, yrs (median +/- IQR)	53.7 (42.5-65.9)
Recipient gender, male, N (%)	43 (72.9)
Pre-emptive transplantation, N (%)	9 (15.3)
Time on dialysis, years (median +/- IQR)	2.5 (1.2-3.6)
Replacement therapy, N (%)	49 (83.1)
Initial nephropathy	
Glomerular nephropathy, N (%)	18 (30.5)
Polycystic kidney disease, N (%)	10 (16.9)
Hereditary nephropathy, N (%)	9 (15.3)
Vascular nephropathy, N (%)	6 (10.2)
Diabetic nephropathy, N (%)	4 (6.8)
Other – unknown, N (%)	12 (20.3)
Pretransplant HLA sensitization, N (%)	13 (22.0)
Previous history of hypertension, N (%)	42 (71.2)
Previous history of diabetes mellitus, N (%)	6 (10.2)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (median +/- IQR)	24.8 (22.3-27.2)
Donor	
Living donor, N (%)	18 (30.5)
Heart-beating living donor, N (%)	41 (69.5)
Cold ischemia time, hours (median +/- IQR)	10.2 (2.4-13.6)
CMV serostatus (donor/recipient)	
D+/R-, N (%)	12 (20.3)
D+/R+, N (%)	27 (45.8)
D-/R+, N (%)	11 (18.6)
D-/R-, N (%)	9 (15.3)
Induction therapy	
Thymoglobulins, N (%)	43 (72.9)
Grafalon, N (%)	16 (27.1)



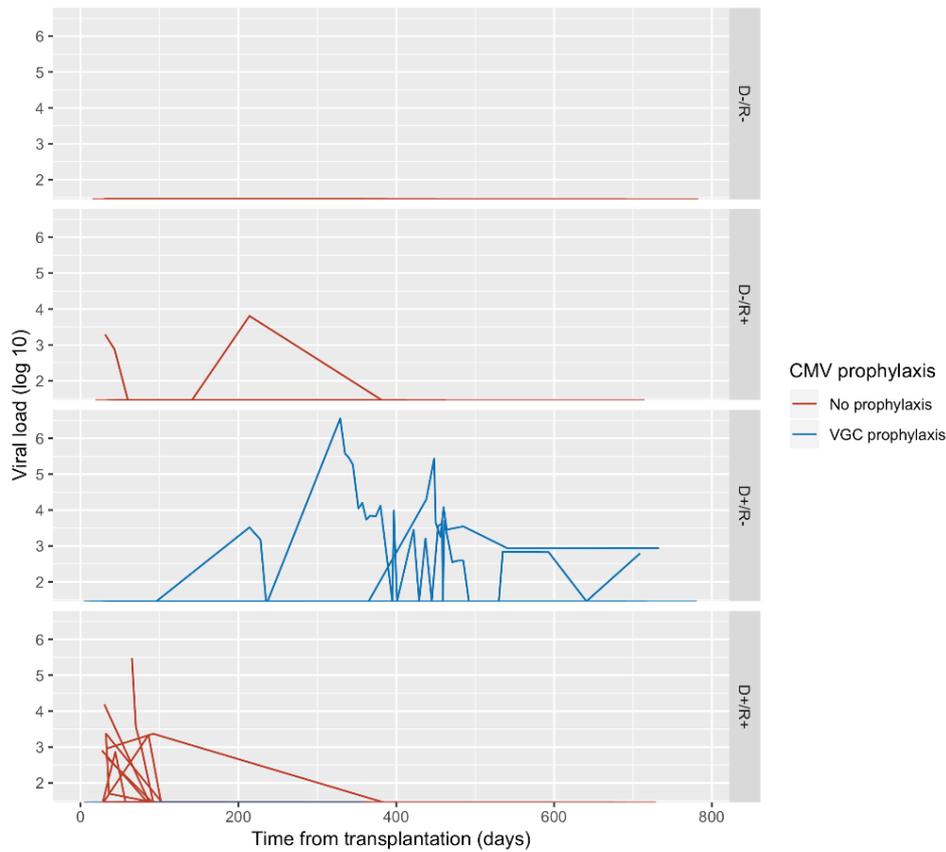
**Figure 2.** Box-plots of everolimus and tacrolimus trough concentrations at 6 weeks and 3, 6, and 12 months after KT.

### Primary end-point

### **CMV infection**

#### Global results

A proportion of 20.3% of patients developed a CMV infection during the first 18 months post-transplantation. CMV infection equally affected D+/R- and R+ patients with respective incidences of 25.0% (n=3) and 23.7% (n=9). However, CMV diseases were less common in R+ patients than in D+/R-, although non statistically significant (2.6 % vs. 25.0%  $p=0.063$ ). In R+ patients, viral infection occurred sooner (32 days after KT; range: 30-214) and was mostly asymptomatic (88.9%), whereas it occurred at nearly one year after KT (median time of 329 days; range: 214-438), was always symptomatic and led to the introduction of antiviral medication in all cases in D+/R- patients (Figure 3). Median viral load and median peak viral load were lower in R+ than in D+/R- patients (3.4 [IQR: 3.0-3.5] vs. 4.0 [IQR: 3.5-4.3] and 3.4 [IQR: 3.3-3.8] vs. 5.4 [IQR: 5.1-6.3] log copies/mL, respectively).



**Figure 3.** CMV replication according to CMV serostatus and prophylaxis over time after KT.

Results according to CMV serostatus and immunosuppressive therapy

**R+ patients**

Among R+ patients with ongoing EVR (n=31), seven patients presented with CMV infection (22.6%). Viral replication occurred soon after KT (median time of 32 days; range: 30-86), was of low intensity (median viral load and median peak viral load: 3.3 [IQR: 3.0-3.4] and 3.4 [IQR: 3.3-3.4] log copies/mL, respectively) and was always asymptomatic.

Among R+ patients for whom EVR had been previously discontinued (n=7) on median 150 days after KT (range: 6-241 days), two patients experienced a CMV infection (28.6%). Viral replication was delayed (a median of 140 days after KT [range: 65-214] and 128.5 days after EVR discontinuation [range: 49-208]), of higher intensity than R+ patients with ongoing EVR (median viral load and median peak viral load : 3.7 [IQR: 3.5-4.9] and 5.2 [IQR: 4.9-5.4] log copies/mL, respectively), and was symptomatic in one patient (50%).

### ***D+/R- patients***

Of the D+/R- patients who had previously stopped EVR (n=6), two patients developed a CMV infection (33%) at a median time of 384 days after KT (range: 329-438) and 179 days after discontinuing EVR (range: 73-285). Both patients were symptomatic (CMV disease) and presented with high viral loads (median viral load and median peak viral load: 4.1 [range: 4-4.1] and 6 [range: 5.4-6.6] log copies/mL, respectively). One patient presented with several bouts of viral replication after the primo-infection and the second patient still exhibited low viral replication at the time of the last follow-up, 103 days after its development. The only D+/R- patient who presented with CMV infection with ongoing EVR was poorly symptomatic (CMV syndrome); viral replication was lower (median viral load and peak viral load: 3 and 3.5 log copies/mL, respectively) and occurred 34 days after prophylaxis discontinuation and 214 days after KT.

### **Results according to immune reconstitution**

The 3-month median CD4+, CD8+, and total T-cell counts were 0.2 G/L (range: 0-0.7), 0.2 G/L (range: 0-0.9), and 0.8 G/L (range: 0.2-2.2) respectively. We did not identify any association between early immune reconstitution and the occurrence of CMV infection (data not shown).

### **BK-virus infection**

BK polyomavirus (BKV) viremia occurred in only two patients during the 18-month post-transplantation follow-up. One patient had BKV viremia detected on a systematic PCR at 1-month post-transplantation. The other patient developed BKV viremia within a few days after being treated for acute cellular rejection (135 days after KT). Both infections resolved spontaneously. In the urine, BKV viruria was significant (i.e., >7 log copies/mL) in five other patients.

None of these seven patients developed BK polyomavirus-associated nephropathy.

## Secondary end points

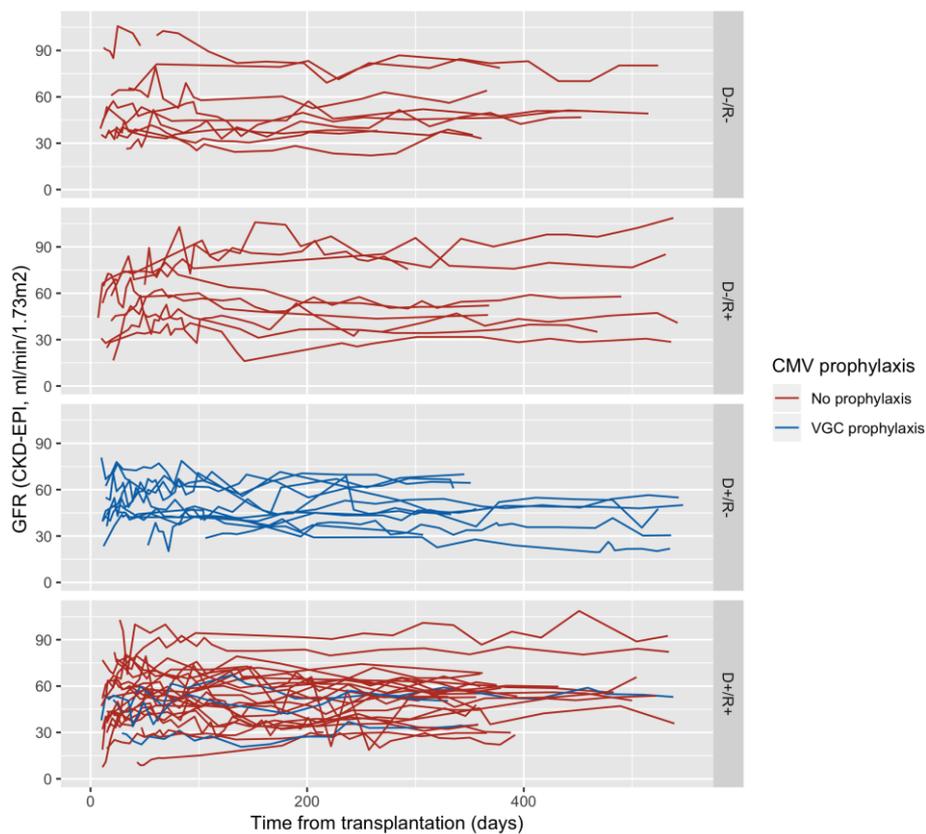
### Safety analysis

#### Survival

Two patients developed unexplained multi-organ failure in the hours following KT and died within 2 and 6 days. A third patient experienced graft-vein thrombosis on day 3 post-transplantation and lost his graft. These three patients were excluded from the analysis as their outcomes were considered unrelated to EVR therapy per se. No other patient died during the 18-month follow-up. One patient was lost to follow-up.

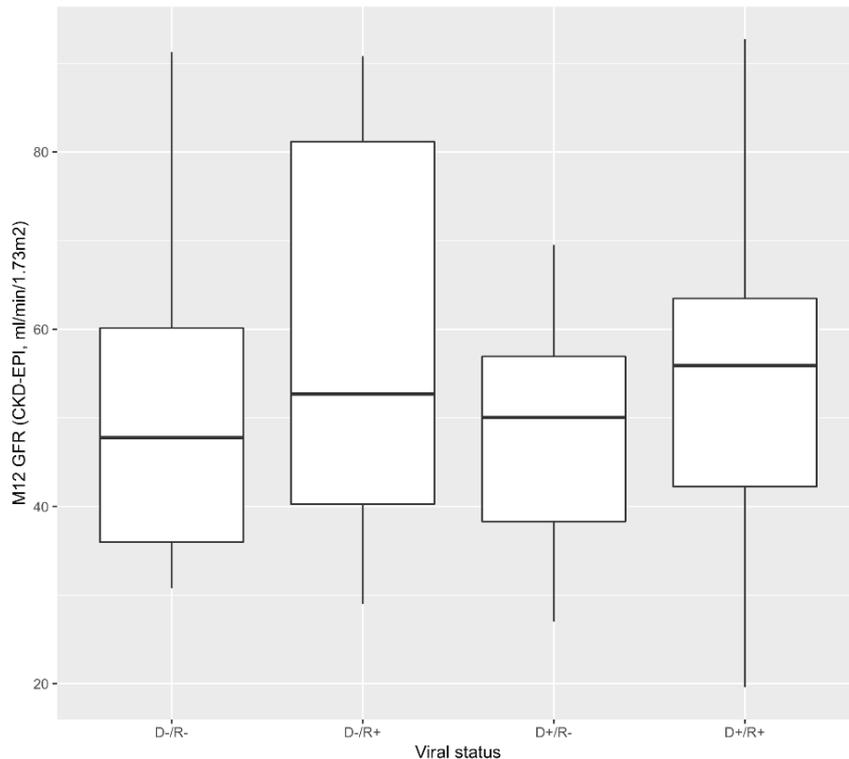
#### Graft function

Median serum creatinine at 12 months after KT was 131  $\mu\text{mol/L}$  (range: 69-261), i.e., an estimated CKD-EPI GFR (glomerular filtration rate) of 50.6 mL/min (ranges: 19.6-92.7). Median eGFR did not differ according to CMV serostatus ( $p=0.8$ ) (Figures 4 and 5).



**Figure 4.** Median eGFR according to CMV serostatus and prophylaxis over time after KT.

Eight patients (13.6%) suffered from delayed graft function and required dialysis after transplantation. Only one patient experienced primary allograft dysfunction and could not be weaned off dialysis. The median urine protein-to-creatinine and albumin-to-creatinine ratios at 12 months after KT were 31.1 (range: 3.7-404.7) and 6.4 (range: 0.4-78.9) mg/mmol, respectively.



**Figure 5.** Box-plots of 12-month eGFR (CKD-EPI estimate) according to serology.

### Rejection

All patients underwent a systematic kidney-allograft biopsy at 3-month post-transplantation. All patients were explored for *dn*DSA at 3 and 12 months after KT. During the 18-month follow-up, only one patient (1.7%) developed BPAR and three others (5.1%) suffered from borderline changes (Table 1). All these patients were treated by intravenous steroid pulses. Only two patients developed a *dn*DSA (3.4%) and two others presented with histological changes compatible with antibody-mediated rejection without identification of a DSA (3.4%). Characteristics and outcomes of patients experiencing rejection, borderline changes, and *dn*DSA are presented in Table 2.

**Table 2.** Characteristics and outcomes of patients experiencing rejection, borderline changes, or *dn*DSA.

	Time from KT (days)	Indication kidney biopsy	Creat. ( $\mu\text{mol/L}$ )	Biopsy BANFF classification (category and details) <i>dn</i> DSA (class and maximal MFI)	Treatment and outcomes Last creat. ( $\mu\text{mol/L}$ ) Control biopsy (time)
1	135	For cause	330	Category: 4. Acute cellular rejection grade IB. i3 ti3 i-IFTA0 ci0 t3 ct3 ptc1 cvNE ah0 C4d0	IV steroid pulses. 187. Cat. (6 months): 3.
2	6	For cause	280	Category: NA. Borderline changes. i3 ci1 t1 ct1 g0 cg0 mm0 v0 ptc1 cv0 ah1 C4d0	EVR disc, switch for MPA. IV steroid pulses. 130. Cat. (1 month): 1.
3	8	For cause	250	Category: 3. Borderline changes. i1 ci1 t0 ct0 g0 cg0 mm0 v0 ptc0 cv0 ah0 C4d0	IV steroid pulses. 72. Cat. (3 months): 1.
4	104	Systematic	135	Category: 3. Borderline changes. i1 ci0 t1 ct1 g0 cg0 mm0 v0 ptc0 cv2 ah1 C4d0	IV steroid pulses. 74. Cat. (6 months): 1.
5	369	For cause	100	Category: 2. Active ABMR suspicion without DSA. i0 ti1 i-IFTA1 ci2 t0 ct1 g2 cg3 mm3 ptc0 cv2 ah0 C4d0	EVR disc, switch for MPA. 164. No control.
6	448	For cause	450	Category: 2. Acute ABMR suspicion without DSA. i0 ti0 i-IFTA0 ci0 t0 ct1 g2 cg0 mm3 ptc2 cv3 v1 ah3 C4d0	IV steroid pulses. 353. Cat. (10 months) : 5+6.
7	278	Systematic	93	No biopsy performed. Class II. MFI = 4.845	No treatment. 110.
8	390	Systematic	150	No biopsy performed. Class II. MFI = 3.530	No treatment. 143.

*Abbreviations: ABMR: antibody-mediated rejection. Cat: category. Creat: creatinine. EVR disc: everolimus discontinuation. IV: intravenous. KT: kidney transplantation. MFI: mean fluorescence intensity. MPA: mycophenolic acid. NA: not applicable.*

## Security analysis

### Adverse events

A total of 69.5% patients experienced at least one adverse event (AE) attributable to EVR. Most frequent clinical AE were complications linked to wound healing in 32.3% (including hematoma, lymphocele, delayed healing, transplantation scar hernia) and mucocutaneous complications in 25.4% of patients (including acne, mouth ulcers, peripheral edema).

Dyslipidemia was common, in particular hypertriglyceridemia, which occurred in 69.5% of patients at 3 months. Median LDL cholesterol and triglyceride levels were 1.0 g/L (range: 0.2-2.1) and 2.2 g/L (range: 0.7-10.2) at 12 months. 22% of patients received a lipid-lowering medication at 12 months. Hypertriglyceridemia led to EVR discontinuation in 2 patients (3.4%). Median glycated hemoglobin was 5.7% at 12 months after KT (range: 4.4-8.7). A total of 4 patients (6.8%) developed post-transplant diabetes mellitus (PTDM).

AE led to EVR discontinuation in 14 patients (23.7%) on median 160 days (ranges: 6-491) post-transplantation. The most frequent causes for EVR discontinuation were complications linked with delayed healing (28.6%), mouth ulcers, edema, and hypertriglyceridemia (14.3% each, respectively) (Table 3). 7 patients presented with transplantation scar hernias, of which 5 cases required surgery that was successfully managed by temporarily discontinuing EVR. The 2 patients who stopped EVR for mouth ulcers were weaned off corticosteroids at the time of the AE. Most patients had EVR substituted by mycophenolic acid (85.7%).

Other reasons for EVR discontinuation were acute rejection (n=1), chronic allograft dysfunction (n=1), and allograft loss (n=1).

**Table 3.** Adverse events and discontinuation of everolimus.

Adverse events	Incidence, N (%)	EVR discontinuation, N (%)
Wound-healing complications	19 (32.2)	4 (6.8)
Hematoma	11 (18.6)	1 (1.7)
Delayed healing	5 (8.5)	4 (6.8)
Lymphocele	5 (8.5)	1 (1.7)
Transplantation scar hernia	6 (10.2)	-
Mucocutaneous complications	15 (25.4)	4 (6.8)
Mouth ulcers	10 (16.9)	2 (3.4)
Acne	3 (5.1)	1 (1.7)
Edema	3 (5.1)	2 (3.4)
Hypertriglyceridemia	41 (69.5)	2 (3.4)
PTDM	4 (6.8)	-
Pneumopathy	1 (1.7)	1 (1.7)
Pulmonary embolism	1 (1.7)	1 (1.7)
Arthralgias	1 (1.7)	1 (1.7)
Diarrhea	1 (1.7)	1 (1.7)
Hemolysis	1 (1.7)	1 (1.7)

*EVR: everolimus. PTDM: post-transplant diabetes mellitus.*

*NB: several adverse events may have led to EVR discontinuation in one patient.*

## Discussion

In this study, we investigated the viral and kidney-related outcomes of early *de novo* everolimus (EVR) and tacrolimus (TAC) immunosuppression in low to moderate immunological-risk kidney transplant recipients (KTR). We found a very low incidence of CMV infections and diseases and BKV infections, during the 18 months following KT, despite the systematic use of an induction therapy with depleting anti-lymphocyte antibodies. Our results are consistent with those already published in controlled trials that have compared EVR with low-dose calcineurin inhibitors (CNI) to “standard-of-care”, i.e. full dose CNI plus mycophenolic acid (19,20,23): in line with these studies, the overall incidence of CMV and BKV infections was low in patients receiving EVR.

Interestingly, 23.7% of R+ patients who received EVR with no prophylaxis had a CMV infection, but it occurred very early after KT (32 days). It was asymptomatic in almost all cases (88.9%), viral load was low, and it could be spontaneously controlled without antiviral treatment. These results are similar to those of Basso *et al.* who found very common (up to 75% of patients), early (maximal incidence at 41 days after KT), and mostly asymptomatic viral replication in CMV seropositive KTR receiving EVR after a depleting induction therapy (25). These data suggest that KTR seropositive for CMV (R+) and receiving EVR do not require antiviral prophylaxis or systematic viral screening. However, the incidence of CMV infection and disease was more frequent in D+/R- patients after antiviral prophylaxis cessation and in patients for whom EVR had been discontinued early for adverse events (AE). Thus, only R+ patients for whom EVR is discontinued early after KT (before 3 months) need to undergo close monitoring, as proposed by Tedesco-Silva (20).

Our study was not designed to specifically evaluate the efficacy of EVR without antiviral prophylaxis in D+/R- patients. Most published studies report that EVR lacks efficacy to prevent CMV infection in “high-risk” D+/R- patients, with or without prophylaxis, but these studies have included relatively low numbers of patients (19,23,26). Some authors suggest that the efficiency of EVR lies more in its ability to boost anti-CMV cellular immunity (which is missing in D+/R- patients), rather than its

direct antiviral property, which tends to disappear once viral replication has begun (27). However, in Devresse *et al.*'s study, CMV disease incidence at 12 months in D+/R- patients receiving systematic prophylaxis was significantly lower in those receiving EVR with low-dose CNI versus those receiving mycophenolic acid and standard-dose CNI (28). Only symptomatic CMV infections were screened for and no systematic PCR were performed to assess the incidence of asymptomatic CMV infections. In addition, the 12-month follow-up may have been too short to fully evaluate the incidence of late-onset CMV diseases as the median time of CMV disease onset in D+/R- patients was 384 days in our study. Finally, all patients received a non-depleting induction therapy, and graft function and immunological events were not assessed. A controlled trial focusing on D+/R- KTR receiving EVR randomized to receive either CMV prophylaxis or a placebo, with systematic screening of viral replication after prophylaxis discontinuation (the so-called "surveillance after prophylaxis" approach) could answer this question (9).

The incidence of BKV infection was also very low, with only two cases of plasmatic viral replication above 4 log copies/mL, including one case occurring after treatment for acute rejection. Both cases resolved spontaneously. We did not find any case of PyVAN. These results corroborate those of previous studies (18,23).

In our study, the use of EVR with low-dose TAC after induction by anti-thymocyte globulins (ATG) was safe. Graft function was stable over the follow-up period, with a 12-month median estimated GFR of 50.6 mL/min (CKD-EPI estimate), which is comparable with Pascual *et al.*'s and Tedesco-Silva *et al.*'s results, but is lower than that reported in Qazi *et al.*'s study with respective mean eGFR of 53.0, 54.6, and 63.1 mL/min (18,23,29). Our reported incidence of immunological events was low and was even lower than in previous published studies. Most cases were rejections with borderline changes without Banff criteria for acute rejection. All cases responded to intravenous steroid pulses and outcomes were good. The incidence of *de novo* DSA was also very low, probably due to our systematic use of a depleting induction therapy, regardless of the patient's HLA sensitization status prior to transplantation.

In our cohort, EVR was associated with a relatively high frequency of AE. Wound-healing complications remained an issue, despite our strategy to target lower EVR and higher TAC trough

concentrations during the first month after KT to limit delayed wound healing. In the pharmacokinetic study by Shihab *et al.*, a lower incidence of wound-healing complications was reported when EVR trough concentrations were between 3 and 8 ng/mL (30). Thus, EVR should probably be avoided in patients with pre-existing risk factors for delayed healing (such as obesity) (23,30). Some patients developed a transplant-related scar hernia that required surgery, which was successfully managed with transitory discontinuation of EVR. However, discontinuation of EVR was frequently required in our cohort, which may have been linked to a lack of experience in the management of this drug by the treating physicians and their propensity to discontinue EVR if there was an AE that could have possibly been managed without discontinuing EVR (18). From a metabolic perspective, EVR was associated with high triglyceride levels that could be offset by the specific anti-atherosclerotic properties of EVR: no cardiovascular over-mortality has been documented with EVR (31). We did not observe an increased risk of post-transplant diabetes mellitus in our cohort, which also corroborates with previous data (29).

The main limitations of our study are its non-randomized, single-arm, single-center design and the relatively low number of included patients. All included patients were at low or moderate immunological risk, with only 22.0% of HLA-sensitized patients, thus preventing generalization of an early EVR+TAC regimen to high immunological risk recipients.

In conclusion, an immunosuppressive regimen that associates EVR with low-dose TAC after induction with depleting anti-lymphocyte antibodies and no antiviral prophylaxis can be safely given to low-to-moderate immunological risk CMV seropositive KTR. This strategy is associated with a very low incidence of CMV and BK virus infection or disease, and good 18-month graft outcomes. The place of EVR in preventing CMV infection in D+/R- patients, with or without prophylaxis, remains to be demonstrated. However, EVR should be avoided for patients who present with a pre-existing delayed-healing risk factor because of the high risk of wound-healing complications.

## References

1. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. août 2006;20(4):401-9.
2. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc*. sept 2004;36(7):2118-9.
3. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2011;58(1):118-26.
4. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2008;46(5):732-40.
5. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2005;365(9477):2105-15.
6. Singh N. Optimization of outcomes related to cytomegalovirus in organ transplant recipients. *Transplantation*. 15 juill 2006;82(1):15-6.
7. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mars 2008;46(6):840-6.
8. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2010;10(5):1228-37.
9. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
10. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. déc 2015;28(12):1351-6.
11. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mars 2014;58(6):785-803.
12. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Negative Impact of CMV and BKV Infections on Kidney-Allograft Function at 1-Year Post-Transplantation: Can it Be Changed by Modifying Immunosuppression? *EBioMedicine*. 2018;34:2-3.
13. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al. BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *EBioMedicine*. août 2018;34:113-21.
14. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. déc 2012;55(12):1678-89.
15. Kudchodkar SB, Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus infection induces rapamycin-insensitive phosphorylation of downstream effectors of mTOR kinase. *J Virol*. oct 2004;78(20):11030-9.
16. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. août 2016;14(4):361-6.
17. Havenith SHC, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KAMI, van Lier RAW, ten Berge IJM, Bemelman FJ. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation*. 15 janv 2013;95(1):184-91.
18. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 2018;29(7):1979-91.
19. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2011;11(11):2453-62.

20. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2015;15(10):2655-64.
21. 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.
22. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13 Suppl 4:179-88.
23. Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2010;10(6):1401-13.
24. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *J Nephrol.* janv 2016;5(1):1-7.
25. Basso G, Felipe CR, Cristelli MP, Mansur Siliano J, Viana L, Ferreira Brigido AN, et al. The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients without prophylaxis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2018;20(4):e12919.
26. de Sandes-Freitas TV, Pinheiro PMA, Sales ML de MBO, Girão CM, Campos ÉF, Esmeraldo R de M. The impact of everolimus in reducing cytomegalovirus events in kidney transplant recipients on steroid-avoidance strategy: 3-year follow-up of a randomized clinical trial. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2018;31(12):1345-56.
27. Cristelli MP, Esmeraldo RM, Pinto CM, Sandes-Freitas TV, Felipe C, Lobo CF, et al. The influence of mTOR inhibitors on the incidence of CMV infection in high-risk donor positive-recipient negative (D+/R-) kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2018;20(4):e12907.
28. Devresse A, Leruez-Ville M, Scemla A, Avettand-Fenoel V, Morin L, Lebreton X, et al. Reduction in late onset cytomegalovirus primary disease after discontinuation of antiviral prophylaxis in kidney transplant recipients treated with de novo everolimus. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2018;20(2):e12846.
29. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, Kim DY, Luan FL, Peddi VR, et al. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2017;17(5):1358-69.
30. Shihab F, Qazi Y, Mulgaonkar S, McCague K, Patel D, Peddi VR, et al. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2017;17(9):2363-71.
31. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation.* 2018;102(2S Suppl 1):S44-6.

## Références bibliographiques

1. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. août 2006;20(4):401-9.
2. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc*. sept 2004;36(7):2118-9.
3. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2011;58(1):118-26.
4. Legendre C. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/18220478>
5. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 13 mai 1999;340(19):1462-70.
6. Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2004;4(6):928-36.
7. Reischig T, Jindra P, Svecová M, Kormunda S, Opatrný K, Treska V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. juin 2006;36(2):146-51.
8. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ. Association between cytomegalovirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 27 déc 1999;68(12):1879-83.
9. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, et al. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. août 2014;16(4):568-77.
10. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017;17(4):856-79.
11. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. sept 2004;47(9):1550-6.
12. Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin J-M, Gaiffe E, Tiberghien P, Saas P, et al. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis*. 15 mai 2013;207(10):1569-75.
13. Razeghi E, Hadadi A, Khashayar P, Pourmand G. Kaposi's sarcoma in renal transplantation: report of three cases. *Clin Nephrol*. févr 2009;71(2):214-6.
14. Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2009;9 Suppl 4:S78-86.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.

16. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 15 août 1995;60(3):225-32.
17. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi LJ, Puretic Z, Brunetta B, Pasini J. Does mycophenolate mofetil increase the incidence of cytomegalovirus disease compared with azathioprine after cadaveric kidney transplantation? *Transplant Proc*. mars 2005;37(2):850-1.
18. Bataille S, Moal V, Gaudart J, Indreies M, Purgus R, Dussol B, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. déc 2010;12(6):480-8.
19. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2005;365(9477):2105-15.
20. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2010;10(5):1228-37.
21. Singh. Optimization of outcomes related to cytomegalovirus in organ transplant recipients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/16861935>
22. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mars 2008;46(6):840-6.
23. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet Lond Engl*. 19 août 2000;356(9230):645-9.
24. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2005;5(5):1065-70.
25. Fayek SA, Beshears E, Lieber R, Alvey N, Sauer A, Poirier J, et al. Extended Low-Dose Valganciclovir Is Effective Prophylaxis Against Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients With Near-Complete Eradication of Late-Onset Disease. *Transplant Proc*. août 2016;48(6):2056-2064.e1.
26. Hashim F, Gregg JA, Dharnidharka VR. Efficacy of Extended Valganciclovir Prophylaxis in Preventing Cytomegalovirus Infection in Pediatric Kidney Transplantation. *Open Urol Nephrol J*. 2014;7(Suppl 2 M7):152-7.
27. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
28. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. déc 2012;55(12):1678-89.
29. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. déc 2015;28(12):1351-6.

30. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mars 2014;58(6):785-803.
31. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018;102(5):876-82.
32. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2006;6(9):2134-43.
33. Navarro D, San-Juan R, Manuel O, Giménez E, Fernández-Ruiz M, Hirsch HH, et al. Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. déc 2017;19(6).
34. Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Kumar D. Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 15 nov 2011;92(9):1063-8.
35. Boillat Blanco N, Pascual M, Venetz J-P, Nseir G, Meylan PR, Manuel O. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 27 janv 2011;91(2):251-5.
36. van der Beek MT, Berger SP, Vossen ACTM, van der Blij-de Brouwer CS, Press RR, de Fijter JW, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation*. 15 févr 2010;89(3):320-6.
37. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. févr 2008;22(1):1-15.
38. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 20 déc 2007;357(25):2562-75.
39. Vítko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2005;5(10):2521-30.
40. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KMH, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 27 juill 2005;80(2):244-52.
41. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation*. 15 nov 2004;78(9):1332-40.
42. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 5 mars 2011;377(9768):837-47.
43. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2015;15(1):119-28.

44. Shihab F, Qazi Y, Mulgaonkar S, McCague K, Patel D, Peddi VR, et al. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transpl Surg.* sept 2017;17(9):2363-71.
45. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2018;29(7):1979-91.
46. Cibrik D, Silva HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 15 avr 2013;95(7):933-42.
47. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, Kim DY, Luan FL, Peddi VR, et al. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *Am J Transplant Off J Am Soc Transpl Surg.* mai 2017;17(5):1358-69.
48. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* mai 2012;25(5):592-602.
49. Kumar J, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Systematic Review on Role of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors as an Alternative to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplant: Challenges and Window to Excel. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* juin 2017;15(3):241-52.
50. Grimbert P, Thauinat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2017;30(7):647-57.
51. Mithani Z, Gralla J, Adebisi O, Klem P, Cooper JE, Wiseman AC. De Novo Donor-Specific Antibody Formation in Tacrolimus-Based, Mycophenolate Versus Mammalian Target of Rapamycin Immunosuppressive Regimens. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2018;16(1):23-30.
52. Biancone L, Bussolati B, Mazzucco G, Barreca A, Gallo E, Rossetti M, et al. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transpl Surg.* oct 2010;10(10):2270-8.
53. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, Perez J, Mandet C, Belair M-F, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2009;24(2):630-8.
54. Oroszlán M, Bieri M, Ligeti N, Farkas A, Meier B, Marti H-P, et al. Sirolimus and everolimus reduce albumin endocytosis in proximal tubule cells via an angiotensin II-dependent pathway. *Transpl Immunol.* juill 2010;23(3):125-32.
55. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transpl Surg.* oct 2015;15(10):2655-64.
56. Wiseman AC, McCague K, Kim Y, Geissler F, Cooper M. The effect of everolimus versus mycophenolate upon proteinuria following kidney transplant and relationship to graft outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transpl Surg.* févr 2013;13(2):442-9.
57. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation.* 27 sept 2012;94(6):547-61.
58. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, Hermann PC, Conrad C, Niess H, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int.* avr 2007;71(8):771-7.

59. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. 19 févr 2019;
60. Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2010;10(6):1401-13.
61. 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.
62. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:403280.
63. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S44-6.
64. Nashan B, Gaston R, Emery V, Säemann MD, Mueller NJ, Couzi L, et al. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 juin 2012;93(11):1075-85.
65. Kudchodkar SB, Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus infection induces rapamycin-insensitive phosphorylation of downstream effectors of mTOR kinase. *J Virol*. oct 2004;78(20):11030-9.
66. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. août 2016;14(4):361-6.
67. Moorman NJ, Shenk T. Rapamycin-resistant mTORC1 kinase activity is required for herpesvirus replication. *J Virol*. mai 2010;84(10):5260-9.
68. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*. 2 juill 2009;460(7251):108-12.
69. Havenith SHC, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KAMI, van Lier RAW, ten Berge IJM, Bemelman FJ. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation*. 15 janv 2013;95(1):184-91.
70. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2011;11(11):2453-62.
71. de Sandes-Freitas TV, Pinheiro PMA, Sales ML de MBO, Girão CM, Campos ÉF, Esmeraldo R de M. The impact of everolimus in reducing cytomegalovirus events in kidney transplant recipients on steroid-avoidance strategy: 3-year follow-up of a randomized clinical trial. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2018;31(12):1345-56.
72. Cristelli MP, Esmeraldo RM, Pinto CM, Sandes-Freitas TV, Felipe C, Lobo CF, et al. The influence of mTOR inhibitors on the incidence of CMV infection in high-risk donor positive-recipient negative (D+/R-) kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. août 2018;20(4):e12907.

73. Devresse A, Leruez-Ville M, Scemla A, Avettand-Fenoel V, Morin L, Lebreton X, et al. Reduction in late onset cytomegalovirus primary disease after discontinuation of antiviral prophylaxis in kidney transplant recipients treated with de novo everolimus. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2018;20(2):e12846.
74. Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2016;18(6):819-31.
75. Basso. The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients wit... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/29797676>
76. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, Fischer L, Achilles E-G, Li J, et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* févr 2016;18(1):79-88.
77. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13 Suppl 4:179-88.
78. 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.
79. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* avr 1983;147(4):676-84.
80. Scadden JR, Sharif A, Skordilis K, Borrows R. Polyoma virus nephropathy in kidney transplantation. *World J Transplant.* 24 déc 2017;7(6):329-38.
81. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2009;9(3):527-35.
82. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2012;12(2):388-99.
83. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2015;30(2):209-17.
84. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2018;109:6-12.
85. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* févr 2010;77(4):299-311.
86. 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.
87. 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.
88. 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.

89. Radtke J, Dietze N, Fischer L, Achilles E-G, Li J, Scheidat S, et al. Incidence of BK polyomavirus infection after kidney transplantation is independent of type of immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2016;18(6):850-5.
90. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 15 oct 2004;78(7):1069-73.
91. Sánchez Fructuoso AI, Calvo N, Perez-Flores I, Valero R, Rodríguez-Sánchez B, García de Viedma D, et al. Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2011;13(6):584-91.
92. Jacobi J, Prignitz A, Büttner M, Korn K, Weidemann A, Hilgers KF, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC Nephrol.* 2 oct 2013;14:207.
93. Polanco N, González Monte E, Folgueira MD, Morales E, Gutiérrez Martínez E, Bengoa I, et al. Everolimus-based immunosuppression therapy for BK virus nephropathy. *Transplant Proc.* févr 2015;47(1):57-61.
94. Using mTOR Inhibitors in the Prevention of BK Nephropathy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649609>
95. Safety and Efficacy Study of Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624948>

**THÈSE SOUTENUE PAR** : Louis MANIERE

**TITRE** : EFFICACITE ANTIVIRALE ET TOLERANCE D'UN REGIME D'IMMUNOSUPPRESSION A BASE D'EVEROLIMUS ET TACROLIMUS FAIBLE DOSE EN TRANSPLANTATION RENALE.

**CONCLUSION :**

**Contexte** : Le choix de l'immunosuppression en transplantation rénale permet d'optimiser les complications notamment infectieuses. L'everolimus (EVR) est associé à une moindre incidence des infections par le cytomégalovirus (CMV) et le BK virus (BKV) après transplantation rénale.

**Patients et méthodes** : 62 patients greffés rénaux *de novo* ont été inclus pour recevoir EVR et tacrolimus (TAC) à faible dose après induction par antithymoglobulines. Seuls les patients D+/R- (receveur séronégatif d'un donneur séropositif) ont reçu une prophylaxie antivirale.

**Résultats** : L'incidence globale des infections à CMV à 18 mois était de 20.3%. Les maladies à CMV étaient moins fréquentes chez les patients R+ (receveurs séropositifs) que chez les patients D+/R- (2.6% versus 25.0%,  $p=0.063$ ). 23.7% des patients R+ ont présenté une infection à CMV précoce (médiane (med) : 32 jours), avec une faible charge virale (CV), très souvent asymptomatique (88.9%) et spontanément résolutive. Chez les patients D+/R- l'infection était tardive (med : 329 jours), associée à une CV élevée, toujours symptomatique, nécessitant un traitement antiviral et survenant dans la majorité des cas après arrêt de l'EVR. 7 et 2 patients ont présenté une répllication urinaire et plasmatique du BKV respectivement. A 1 an, le DFG médian était à 50.6 ml/min avec un unique cas de rejet cellulaire. 69.5% des patients ont présenté au moins un effet secondaire conduisant à l'arrêt de l'EVR chez 23.7% des patients.

**Conclusion** : EVR et TAC à faible dose sont associés à une faible incidence des infections par le CMV et le BKV chez les patients greffés rénaux *de novo*, en particulier chez les patients R+ ne recevant pas de prophylaxie.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 11/03/15

**LE DOYEN**

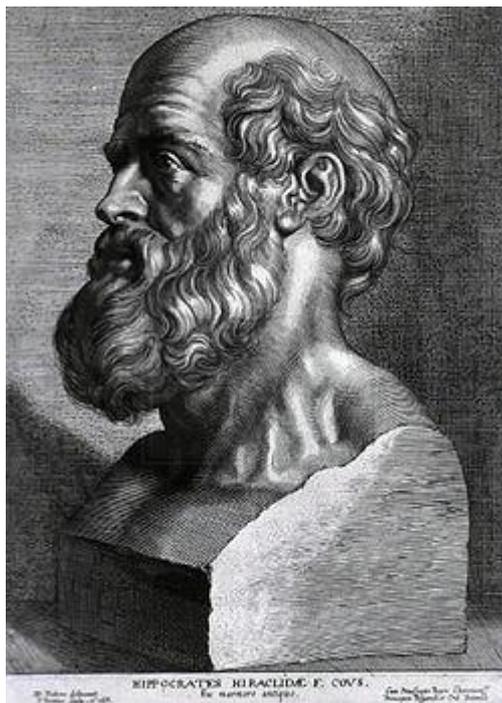
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

CHU Grenoble Alpes  
Pr. Lionel ROSTAING  
Néphrologie-Hémodialyse-Aphèreses-Transplantation  
RPPS 1000 28 68 668

  
Pr. Lionel ROSTAING



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*