

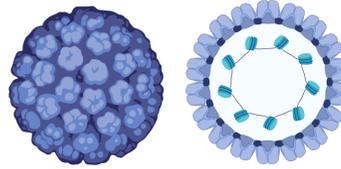
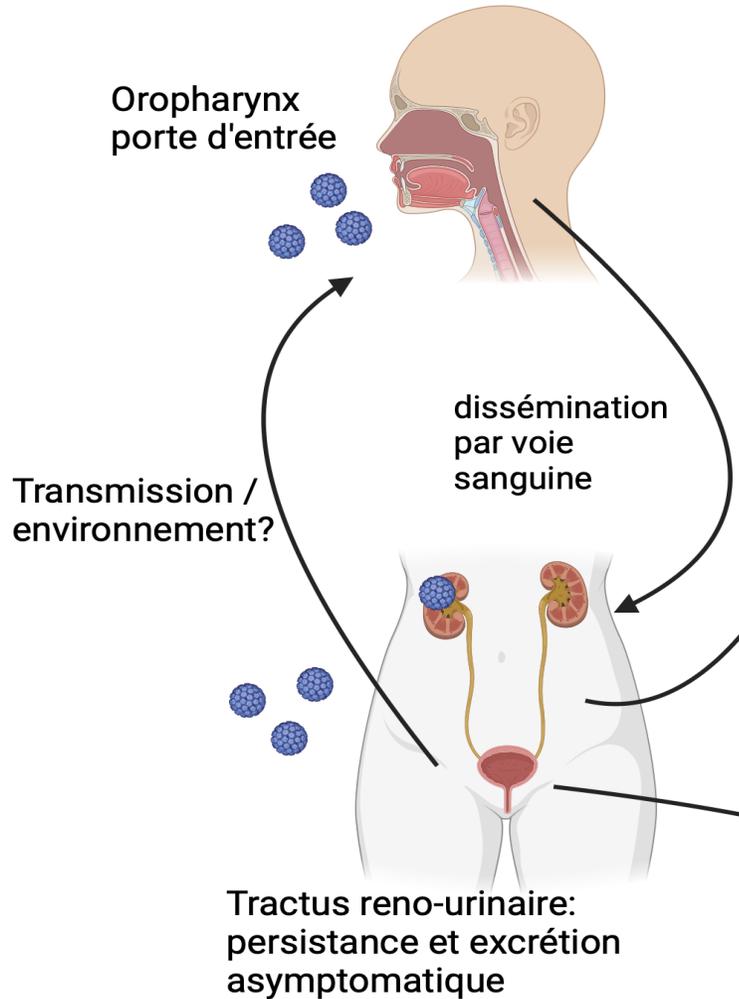
Prise en charge des infections à BK polyomavirus chez le patient greffé. Quelle place pour les anticorps ?

Pr Céline Bressollette-Bodin

Service de Virologie, CHU Nantes

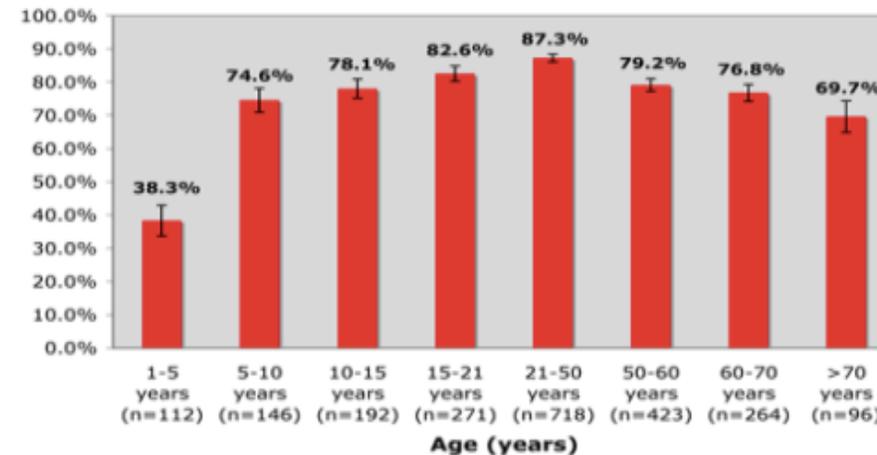
Je n'ai pas de conflit d'intérêt en lien avec cette présentation

Histoire naturelle de l'infection par le BPyV



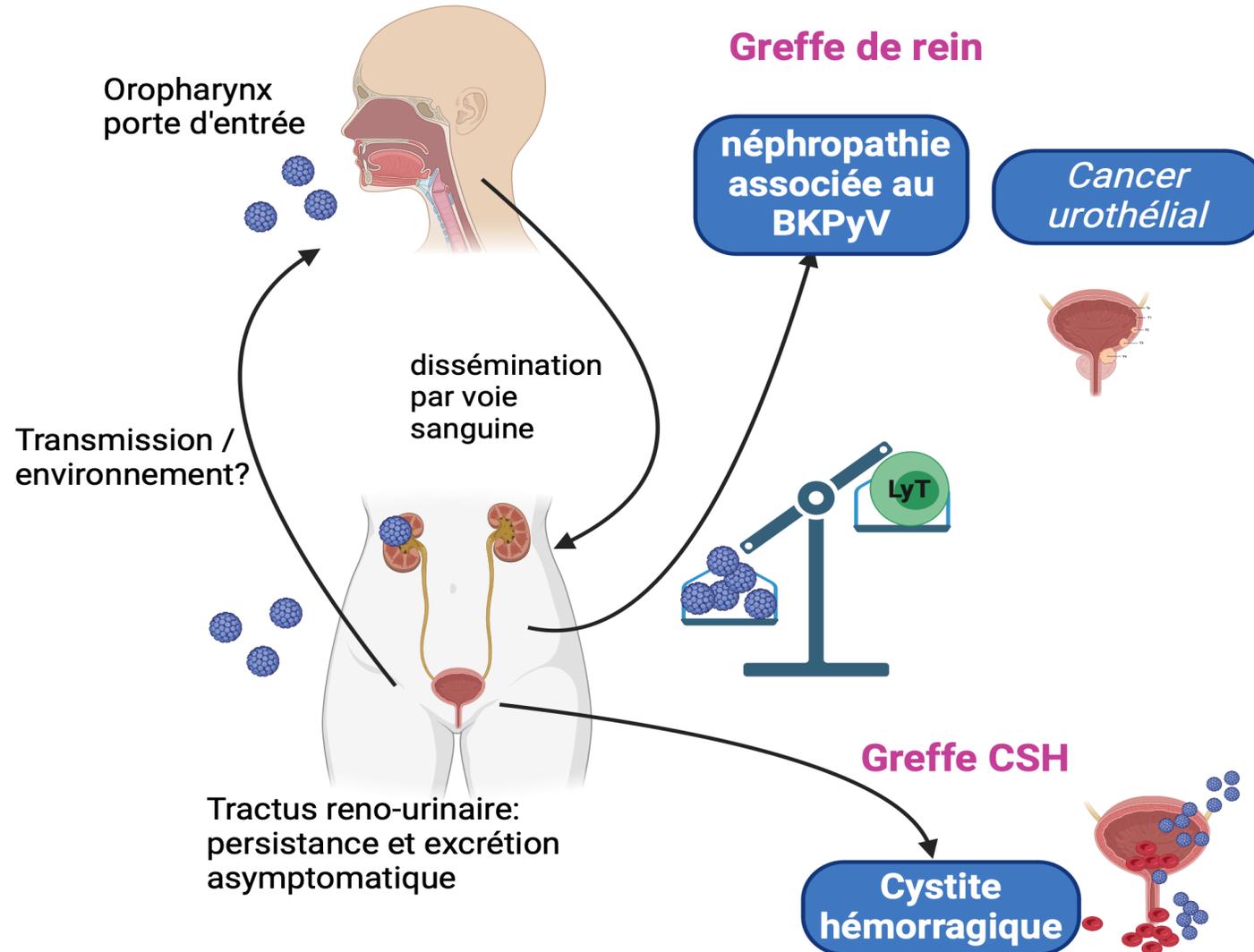
- Famille *Polymaviridae* : **petits virus non enveloppés, génome ADN double brin**
- Ubiquitaires, infectent > 80% population adulte
- Infection asymptomatique
- Persistance à vie dans le tractus urinaire

BKPyV age-specific seroprevalence



Kean, *Plos Pathogen* 2009

Complications associées à l'infection par le BPyV

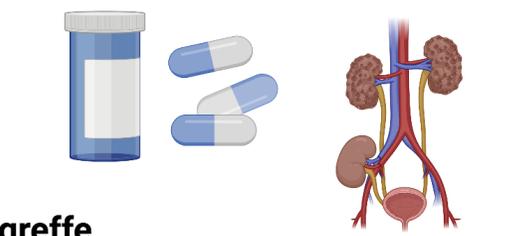


Complications associées à l'infection par le BPyV

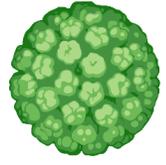
receveur
 Age,
 Sexe masculin,
 Hyperimmunisé
 Taux faible d'AC anti-BKPyV,
 Génétique (HLA, KIR)?



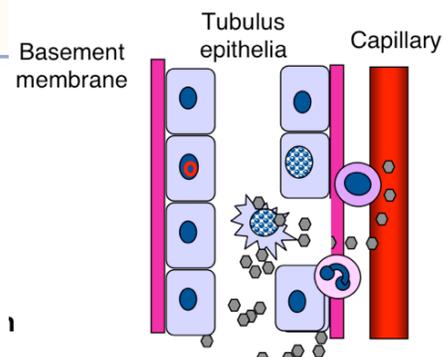
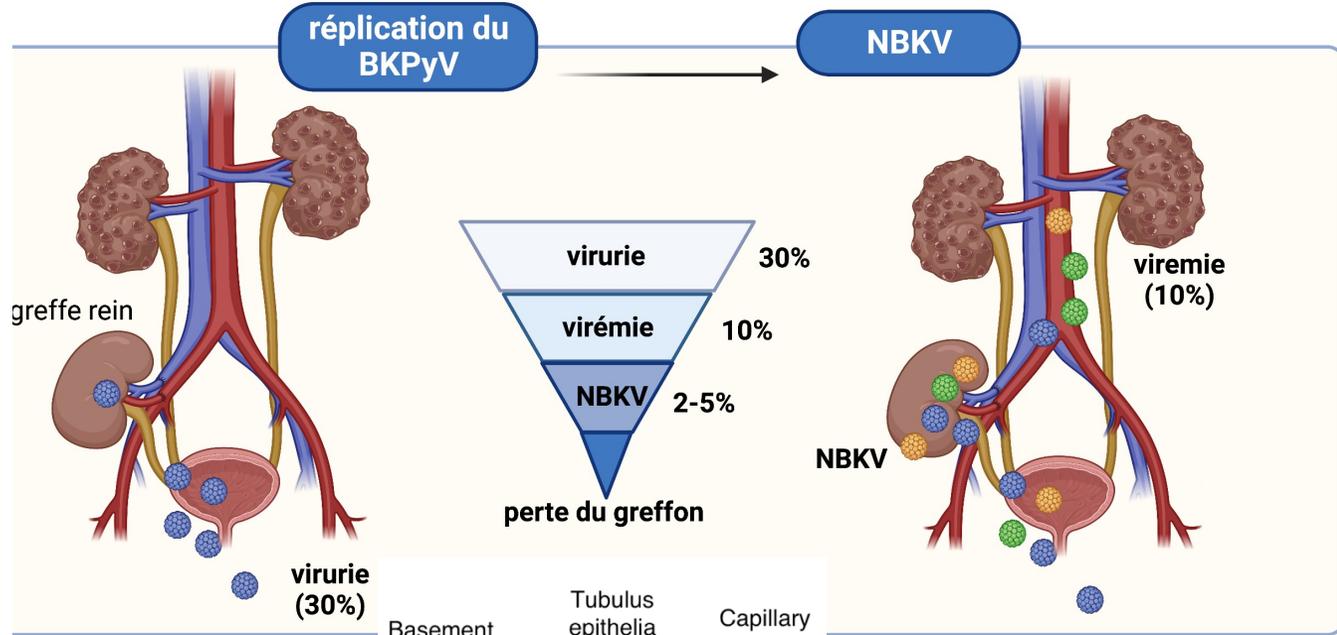
donneur
 Décédé > vivant
 Taux élevé d'AC anti-BKPyV
 (réplication BKPyV)
 Génétique (HLA, KIR)?



greffe
 durée d'ischémie froide prolongée,
 reprise retardée du greffon,
 sonde JJ
 nécrose tubulaire aigue
 rejet aigu et traitement du rejet
 +++ traitement immunosuppresseur



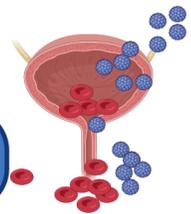
virus
 NCCR réarrangé,
 mutations VP1
 mismatch genotype D/R



Tractus reno-urinaire:
 persistance et excrétion
 asymptomatique

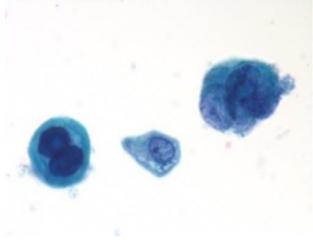
Greffe CSH

Cystite hémorragique

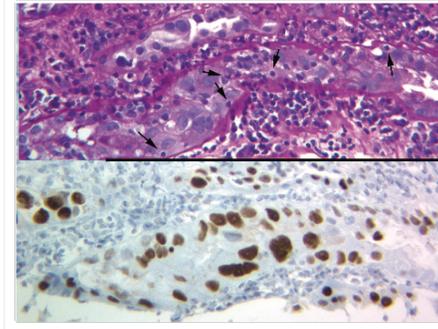


La néphropathie tubulo-interstitielle associée au BKPyV

Decoy cells

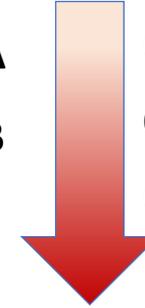


PBG: limites
Lésions focales > risque de faux négatifs
Examen invasif, CI



Effet cytopathique
Infiltrat inflammatoire
Atrophie tubulaire
Fibrose interstitielle

Stade A
Stade B
Stade C



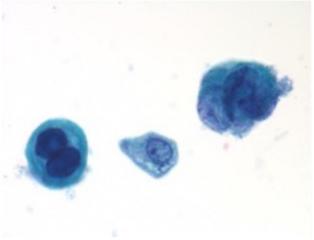
Class-1 Score de « charge virale »
Class-2 (% de tubules « BKPyV »)
Class-3 Score de fibrose (Ci Banff)

Drachenberg, *Am J Transplant* 2004

Nickeleit, *JASN* 2018

La néphropathie tubulo-interstitielle associée au BKPyV

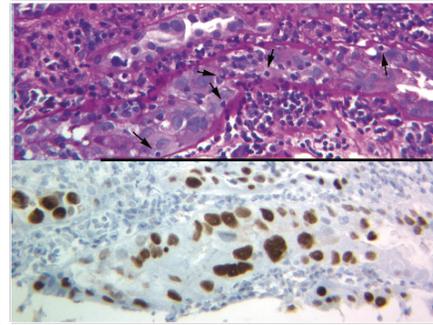
Decoy cells



PBG: limites

Lésions focales > risque de faux négatifs

Examen invasif, CI

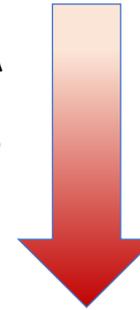


Effet cytopathique
Infiltrat inflammatoire
Atrophie tubulaire
Fibrose interstitielle

Stade A

Stade B

Stade C



Class-1

Class-2

Class-3

Score de « charge virale »
(% de tubules « BKPyV »)
Score de fibrose (Ci Banff)

Drachenberg, *Am J Transplant* 2004

Nickeleit, *JASN* 2018

	ADNurie	ADNémie	Histologie
Possible	> 10 ¹⁰ cp/ml (10 log ₁₀)		
Probable		> 10 ³ cp/ml (3 log ₁₀) > 2 semaines	
Présumée		> 10 ⁴ cp/ml (4 log ₁₀)	
Prouvée			Effet cytopathique + Marquage IH spcf BKPyV

Suivi virologique - Recommandations internationales

Screening pré-transplantation?

Non recommandé

Taux IgG anti-VP1 BKPyV donneur/receveur?

Titre Ac neutralisants receveur?

Virurie donneur / receveur (génotype)

Suivi virologique - Recommandations internationales

Screening pré-transplantation?

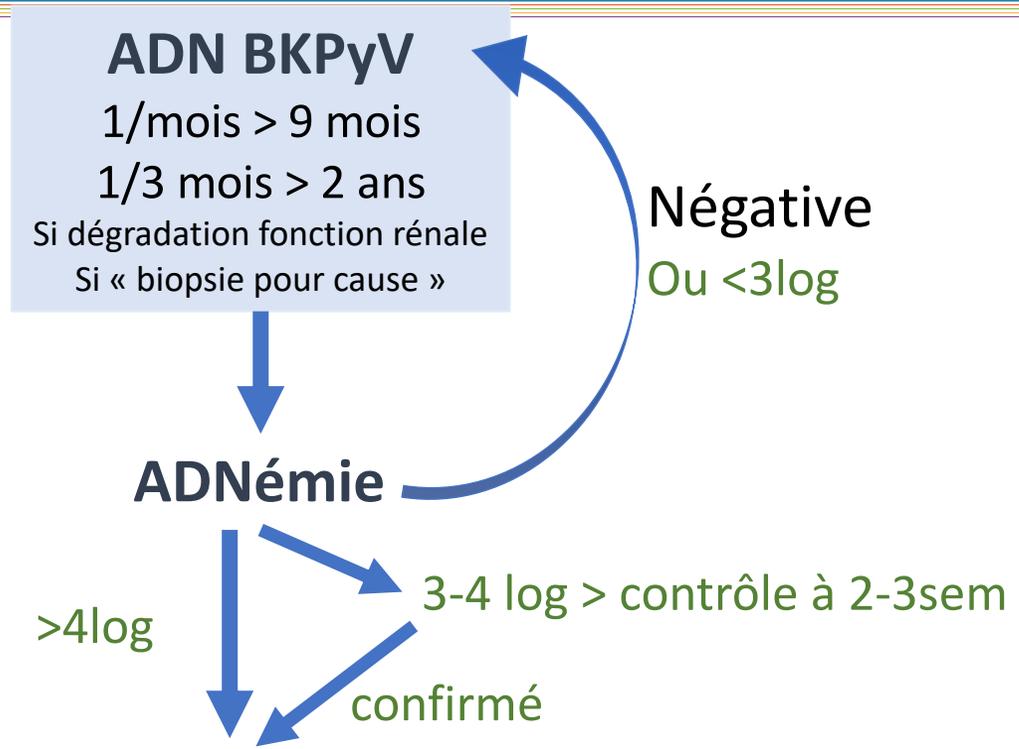
Non recommandé

- Taux IgG anti-VP1 BKPyV donneur/receveur?
- Titre Ac neutralisants receveur?
- Virurie donneur / receveur (génotype)

Suivi post-transplantation

Recommandé

+++ Charge virale ADN BKPyV
(sang total, plasma - urines)



Ponction biopsie greffon si Ht risque immuno
Ajustement traitement IS

suivi : ADNémie / 2-4 sem
Jusqu'à négativation

Prise en charge des infections à BKPyV

Molécules à action antivirale

~~Cidofovir / Brincidofovir~~

~~Fluoroquinolones~~

Inhibiteurs de mTOR

Etude BK EVER (PHRC Strasbourg)

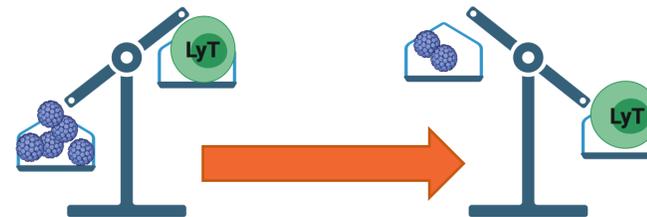
Stop mmf – Everolimus

vs

Diminution mmf

Restaurer la réponse immunitaire antivirale

Adaptation du traitement IS



Immunothérapie / AC

NBKV probable / présumée / prouvée :

Modalités de diminution du traitement immunosuppresseur

scénario 1

- réduction de 50% de la posologie quotidienne des antimétabolites (MMF)
- Arrêt des antimétabolites (MMF)
- +/- ajout corticostéroïdes
- diminution CNI (tacro > 5ng/ml)

scénario 2

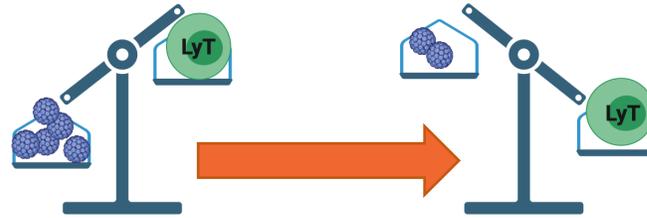
- diminution de 25 à 50% de la posologie quotidienne des CNI en une ou deux étapes (objectifs de résiduel de tacrolimus < 3-5 ng/ml)
- réduction de 50% de la posologie quotidienne des antimétabolites (MMF)
- +/- réduction corticostéroïdes
- Arrêt des antimétabolites (MMF)
- +/- ajout corticostéroïdes

si persistance virémie

- Traitement IS a minima
- Ttt adjuvant /Immunoglobulines IV adaptées au génotype

Prise en charge des infections à BKPyV

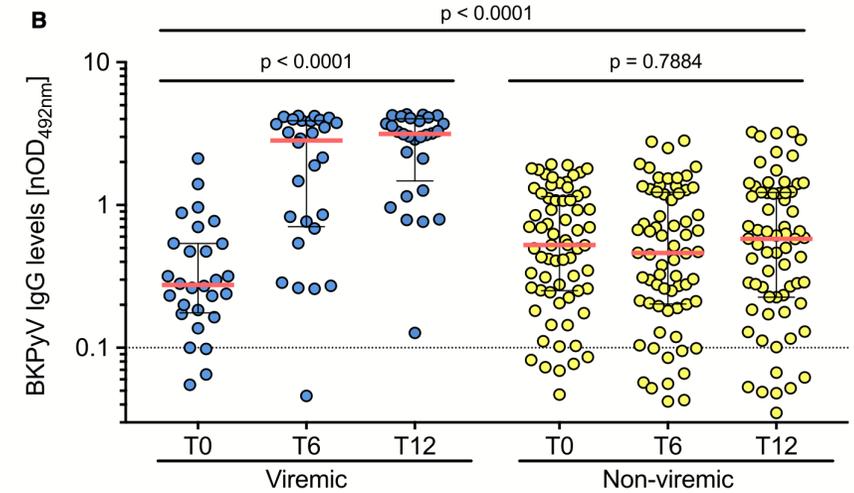
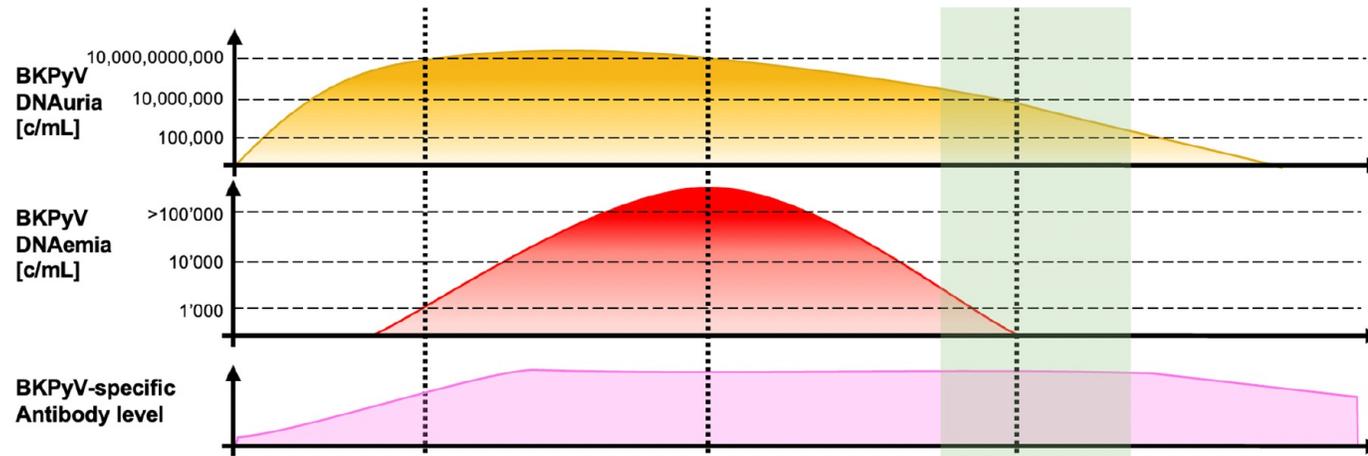
Restaurer la réponse immunitaire antivirale



Adaptation du traitement IS

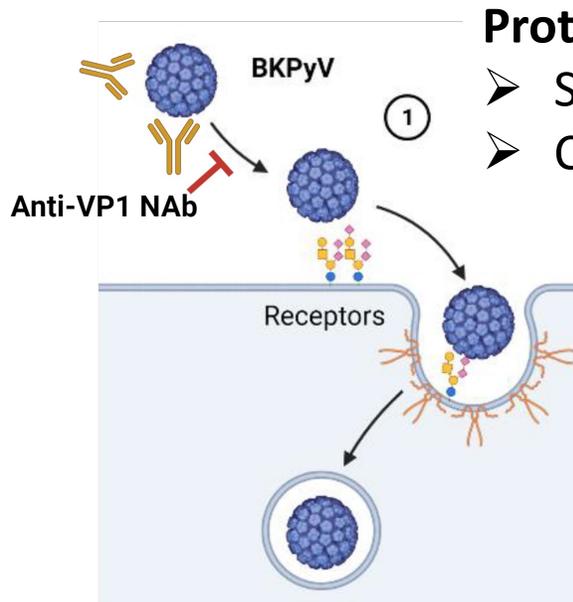
Immunothérapie / AC ?

Le titre des AC anti-BKPyV augmente chez les patients virémiques



Leboeuf C, *Am J Transplant.* 2017

Immunité antivirale: la réponse humorale



Protéine VP1 = protéine majoritaire de capside

- Site d'interaction avec le récepteur cellulaire
- Cible des anticorps neutralisants

Polymorphisme VP1

> 4 génotypes = 4 sérotypes

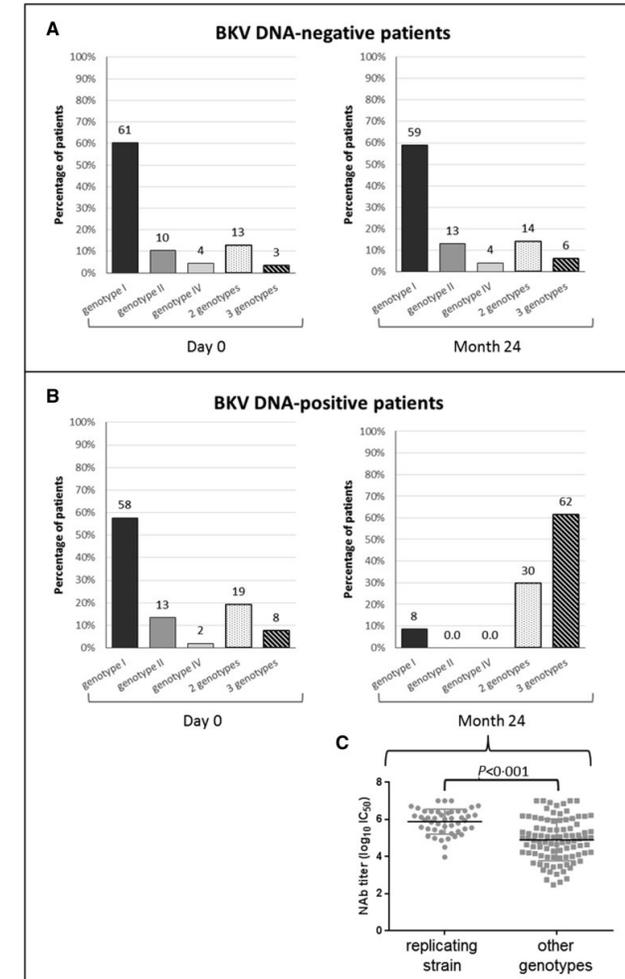
I (Ia, Ib-1, Ib-2, Ic) > IV > II > III

Pastrana DV, *J Virol* 2013

Sorin, M. PhD 2023

Séroconversion spécifique de génotype chez les patients virémiques

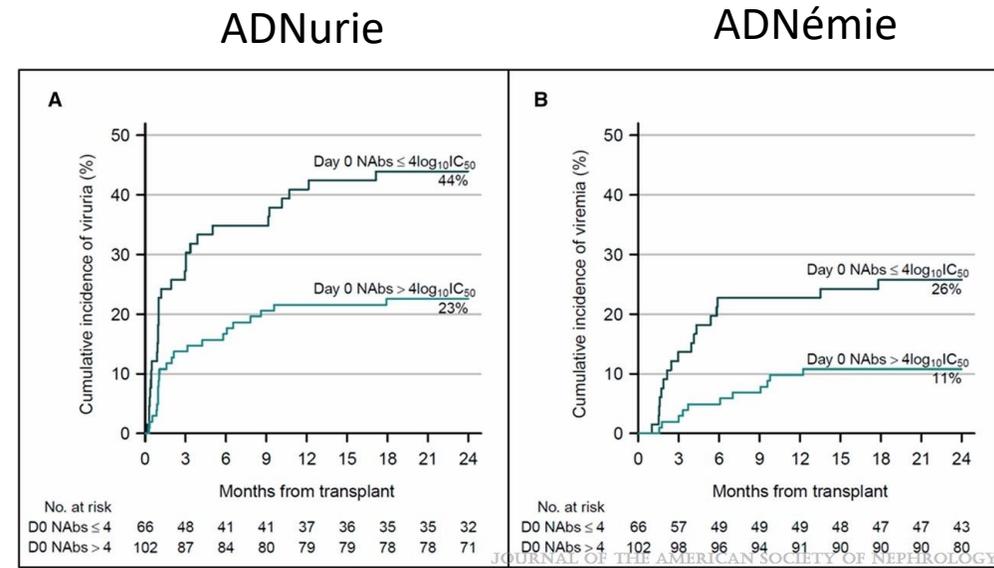
Solis M, *JASN* 2018



Immunité antivirale: la réponse humorale

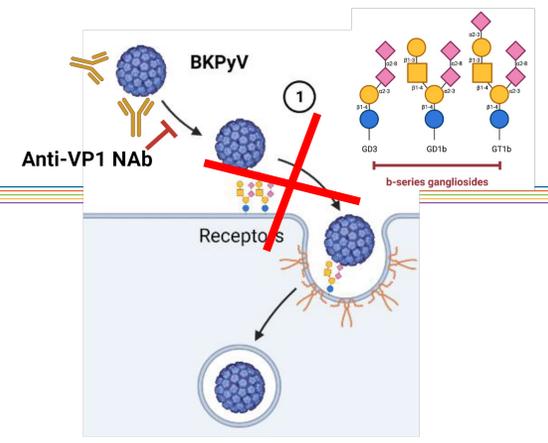
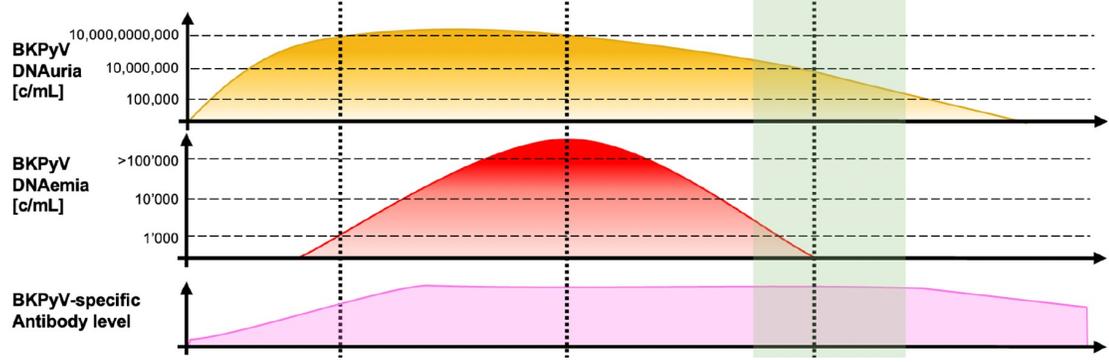
Rôle protecteur des AcN spécifiques de génotype sur le risque de survenue d'une ADNémie

> Situation à risque augmenté = faible taux d'AC neutralisants chez le receveur vis-à-vis du génotype qui réplique / fort taux d'AC chez le donneur qui reflète une « charge virale » élevée dans le greffon



Solis M, JASN 2018

Perspectives thérapeutiques : les AC neutralisants



Traitement adjuvant / IVIG ADNémie

IVIG comme traitement adjuvant de virémie?

Etudes en cours

NCT05325008, BEAT-BK, Queensland

Traitement préventif / IVIG chez les patients à risque

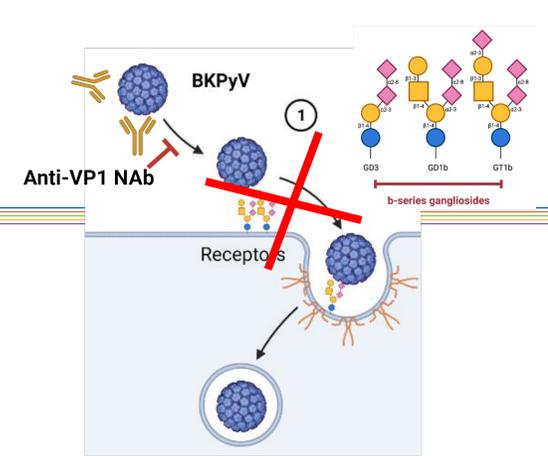
Essai BKANIG (Strasbourg)

Inclusion : Receveurs AcN < 4log10 vis-à-vis du génotype Donneur

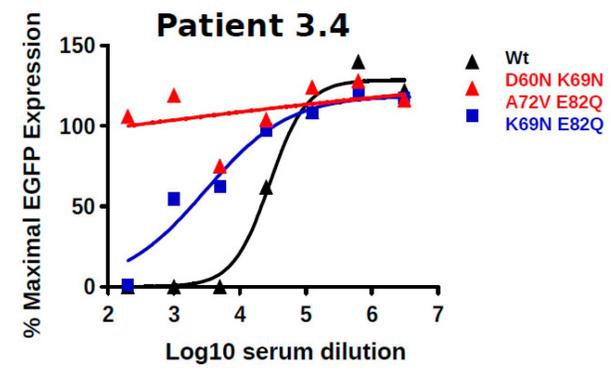
Bras IVIG: 3 injections (d10, 40, 62) vs placebo

Perspectives thérapeutiques : AC monoclonaux pan-génomiques

! Mutations dans VP1 peuvent être associées à un échappement aux AC neutralisants



Peretti A, *Cell Host Microbe*. 2018
McIlroy D, *Viruses*. 2020



**Essais clinique en cours avec AcM neutralisants sur les 4 génotypes :
Traitement préemptif/ ADNémie**

Memo therapeutics: Potravitug

Vera therapeutics: MAU868

NCT05769582 SAFE KIDNEY phase II
Inclusion = ADNémie (>10^{e3} confirmée ou >10^{e4})

Phase I Abend J.R, *Am J transplant*. 2024

- La néphropathie à BKPyV = une complication « fréquente » après greffe de rein
- Pas d'antiviral à action directe
- Traitement pré-emptif / curatif = restauration de la réponse antivirale
 - **Diminution du traitement IS**
 - *Lymphocyte T cytotoxiques antiviraux ?*
 - Après allogreffe CSH Khoury R, Am J Transplant. 2024 *Posoleucel, Allovir > multivirus specific T cell therapy*
 - Après greffe rein Chandraker A, J Am Soc Nephrol. 2024
- Stratégie préventive / préemptive
 - IVIG
 - AC monoclonaux anti-BKPyV
 - Développement vaccinal